# À L'HEURE DES BIOTECHNOLOGIES

**RAPPORT DES MISSIONS SECTORIELLES**

sur

**LA TECHNOLOGIE DES FERMENTATIONS**
**LES BANQUES DE SOUCHES**
**LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**
**LA BIOSÉCURITÉ**

Québec

94/

# À L'HEURE DES BIOTECHNOLOGIES

**RAPPORT DES MISSIONS SECTORIELLES**

sur

**LA TECHNOLOGIE DES FERMENTATIONS**
**LES BANQUES DE SOUCHES**
**LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**
**LA BIOSÉCURITÉ**

Gouvernement du Québec
Ministère de la Science
et de la Technologie

© Gouvernement du Québec
Ministère de la Science et de la Technologie

Dépôt légal: 2e semestre 1984
Bibliothèque nationale du Québec
ISBN 2-550-10896-5

# SOMMAIRE

## 1. INTRODUCTION

En septembre 1982, le Gouvernement du Québec confirmait son intention de contribuer au développement de la recherche en biotechnologies en publiant la phase I de son programme d'intervention, A l'heure des biotechnologies. Trois objectifs prioritaires sont visés au cours de cette première phase allant de 1982 à 1987:

1. le développement des ressources humaines, la formation et le perfectionnement des compétences biotechnologiques;

2. l'organisation et la facilitation du transfert et de la transformation des découvertes des laboratoires en innovations industrielles;

3. la mobilisation des moyens financiers requis pour soutenir le développement de ce programme d'intervention.

Pour rencontrer ces objectifs le programme prévoit notamment la mise sur pied d'une Mission de concertation, chargée de pourvoir le ministre de la Science et de la Technologie d'une expertise technique représentative des milieux impliqués dans le secteur des biotechnologies, et la mise sur pied de cinq missions "ad hoc" chargées chacune de faire des recommandations précises sur des questions techniques liées à la mise en oeuvre de ce programme d'intervention.

Quatre de ces missions "ad hoc" ont remis leurs rapports au ministre de la Science et de la Technologie, rapports que l'on trouvera réunis ici:

- la Mission "ad hoc" sur la technologie des fermentations;

- la Mission "ad hoc" sur l'opportunité et les conditions de création d'une banque de souches;

- la Mission "ad hoc" sur la propriété industrielle; et

- la Mission "ad hoc" sur la biosécurité.

Ce sommaire présente succinctement chacun des rapports de ces quatre groupes de travail, les commentaires de la Mission de concertation et, finalement, un aperçu des actions entreprises à ce jour par le ministère de la Science et de la Technologie afin de donner suite.

Quant à la cinquième Mission "ad hoc", elle devait étudier les aspects reliés à la formation en biotechnologies; elle a été mise sur pied par le Conseil des universités à la demande du ministre de l'Education et son rapport fera prochainement l'objet d'une publication distincte sous forme d'un "Avis" du Conseil des universités.

## 2. PRESENTATION DES RAPPORTS

### 2.1 La Mission "ad hoc" sur la technologie des fermentations

#### 2.1.1 Mandat

Cette mission avait pour mandat:

a) d'évaluer le statut de la recherche et du développement en matière de technologie des fermentations au Québec dans les milieux universitaire, industriel et gouvernemental, et de compléter un inventaire des ressources humaines et matérielles en ce domaine;

b) d'évaluer l'opportunité de mettre en place une usine-pilote dans le domaine des fermentations;

c) de définir, le cas échéant, le lieu d'implantation, les coûts d'immobilisation et d'exploitation, de même que les ressources humaines spécialisées nécessaires au bon fonctionnement de cette usine-pilote;

d) de définir, enfin, les conditions pour que cette installation fonctionne comme centre de transfert technologique et joue le rôle d'unité de formation technique et méthodologique.

Le groupe de travail a procédé à l'inventaire des ressources humaines et matérielles consacrées à la recherche en fermentation au Québec. Il ressort de cette analyse qu'une douzaine de petites équipes sont actives au Québec dans ce domaine et que la principale carence limitant le développement de la recherche tient au manque d'installations de mise à l'échelle.

Aussi, pour remédier à cette situation, le groupe de travail propose-t-il l'implantation d'installations pilotes dans les régions de Montréal et de Québec ainsi que la mise sur pied d'un programme de soutien à la recherche et au développement dans le domaine du génie des procédés et des fermentations.

### 2.1.2 Recommandations

De façon plus particulière, les membres de la Mission "ad hoc" sur la technologie des fermentations ont formulé les six recommandations suivantes:

**Recommandation 1:**

"Mettre sur pied un programme de soutien à la recherche et au développement dans le domaine du génie des procédés et des fermentations. Ce programme devrait supporter autant la recherche que la formation de spécialistes dans ce domaine."

**Recommandation 2:**

"Mettre à la disposition des chercheurs québécois des outils permettant de procéder à la mise à l'échelle de projets dont l'étape du laboratoire est complétée."

**Recommandation 3:**

"Procéder à l'implantation d'installations pilotes dans la région de Montréal en privilégiant le développement du génie des procédés et des fermentations dans le domaine des produits chimiques et le développement d'équipements de pointe ainsi que dans le domaine des produits de la santé."

**Recommandation 4:**

"Procéder à l'implantation d'installations pilotes dans la région de Québec en privilégiant le domaine de la valorisation de la biomasse."

**Recommandation 5:**

"Solliciter des organismes intéressés des propositions quant aux besoins et aux coûts de réalisation de ces projets."

**Recommandation 6:**

"Déterminer, avec l'Institut national de biotechnologies du CNR, des voies de coopération et de concertation pour ne pas doubler inutilement les installations pilotes, notamment dans la réqion de Montréal."

### 2.1.2 Analyse du rapport par la Mission de concertation

Les recommandations du groupe de travail ont toutes été entérinées par la Mission de concertation. Toutefois la première recommandation, visant la mise sur pied d'un programme de soutien à la recherche et au développement dans le domaine du génie des procédés et des fermentations, a été précisée. Ces précisions visent:

- à augmenter les valeurs des bourses;
- à conférer un caractère prioritaire à ces bourses;
- à s'assurer que les subventions serviront à des projets ayant dépassé l'étape du laboratoire;
- à faire évaluer les demandes par un comité d'experts; et
- à s'assurer de la participation du MEQ dans ce dossier.

## 2.2 La Mission "ad hoc" sur l'opportunité et les conditions de création d'une banque de souches

### 2.2.1 Mandat

Cette mission avait pour mandat:

a) d'évaluer l'opportunité de mettre en place une banque de souches pour les besoins des biotechnologies. Il existe déjà, au Québec, des banques de souches qui répondent aux besoins des universités et des industries. De même, certaines banques de souches, notamment aux Etats-Unis, fournissent, contre rémunération, des souches diverses répondant aux besoins de la recherche et de l'industrie. Compte tenu des difficultés de financement et de la remise en question de l'existence de certaines banques de souches européennes, le groupe de travail devra évaluer de façon exhaustive les banques de souches existantes et leur coût actuel de fonctionnement;

b) si l'étude de besoins justifie la mise en place d'une telle banque, de faire des recommandations portant sur les éléments suivants:

   1) la nature de cette banque: s'agit-il de mettre en place une banque centrale ou plusieurs banques décentralisées, par rapport aux besoins de la recherche ou encore de la production?

   2) le lieu d'implantation: s'agit-il d'installer cette banque ou ces banques dans le milieu universitaire, industriel ou gouvernemental?

   3) les modalités et les coûts de fonctionnement: évaluer les besoins en ressources humaines et les coûts d'opération;

   4) définir les règles de conduite au chapitre de la biosécurité, du transport et de la conservation des souches de micro-organismes, de levures, etc.

Après avoir recensé une quarantaine de collections de micro-organismes de tous genres, ce groupe de travail a rejeté l'idée de regrouper en un seul lieu toutes les collections du Québec, tout en reconnaissant cependant l'importance de soutenir le développement d'un réseau de collections de culture au Québec.

### 2.2.2 Recommandations

Le groupe de travail formula sept recommandations visant le support à des banques de souches:

**Recommandation 1:**

"Mettre sur pied un programme spécifique afin de supporter le maintien et le développement de collections spécialisées de cultures présentant un intérêt particulier pour le développement des biotechnologies au Québec."

**Recommandation 2:**

"Mettre sur pied un programme spécifique afin de soutenir un nombre limité de projets de recherches sur les méthodes de conservation des souches ou des organismes."

**Recommandation 3:**

"Constituer un fichier central où sera réunie l'information sur les diverses collections de souches d'intérêt biotechnologique maintenues au Québec."

**Recommandation 4:**

"Publier un catalogue des souches maintenues au Québec."

**Recommandation 5:**

"Distribuer un bulletin de liaison permettant aux chercheurs impliqués de faire connaître leurs besoins, leurs problèmes et leurs solutions tout en les informant sur les nouveaux développements en matière de collections de cultures."

**Recommandation 6:**

"Réserver une somme de 1.4 M $ pour la mise en oeuvre de ces mesures au cours de la phase I du programme d'intervention "A l'heure des biotechnologies"."

**Recommandation 7:**

"Former un comité permanent de six personnes, donc cinq scientifiques de la communauté québécoise, chargé entre autres de l'évaluation des demandes de chercheurs et de la mise en oeuvre des différentes recommandations."

### 2.2.3 Analyse du rapport par la Mission de concertation

Selon la Mission de concertation, les problèmes soulevés dans le rapport quant aux collections de cultures sont des problèmes affectant uniquement les chercheurs universitaires. De plus, la Mission de concertation a précisé que ce ne sont pas tous les types de micro-organismes qui soulèvent des problèmes de conservation mais plus particulièrement certaines catégories de micro-organismes supérieurs dont les levures et les champignons, les cultures de cellules animales et celles de cellules végétales.

La Mission de concertation n'a pas jugé opportun de recommander l'affectation de la somme identifiée dans le rapport pour l'aide et le soutien à des collection de cultures (1.4 M $).

Néanmoins, celle-ci a reconnu l'utilité d'assurer le maintien de certaines collections de cultures ayant un intérêt stratégique et a recommandé à cet effet:

a) que le ministère de la Science et de la Technologie puisse financer l'achat de certains équipements nécessaires à la conservation des cultures;

b) que le ministère de la Science et de la Technologie puisse financer certains projets de recherches spécifiques visant à améliorer les méthodes de conservation des cultures;

c) que le ministère de la Science et de la Technologie continue l'étude des besoins des collections de culture;

d) qu'un comité composé d'experts étrangers soit chargé d'étudier les demandes d'aide acheminées par les institutions québécoises.

## 2.3 La Mission "ad hoc" sur la propriété industrielle

### 2.3.1 Mandat

Cette mission avait pour mandat:

a) de recommander au ministre de la Science et de la Technologie des mesures de sensibilisation des chercheurs et des organismes de recherche des biosciences et des biotechnologies eu égard aux politiques et pratiques reliées à la propriété industielle;

b) de recommander au ministre de la Science et de la Technologie toutes mesures quant à l'obtention de titres de propriété (brevets, licences) par les chercheurs québécois;

c) de donner avis sur la Loi canadienne concernant la réglementation sur les brevets et les licences obligatoires, plus particulièrement l'article 41 de la Loi canadienne sur les brevets;

d) de faire des recommandations sur les problèmes de propriété intellectuelle qui se présenteront dans le cadre de programmes de coopération.

Les membres de cette mission ont plus particulièrement étudié la question des brevets en regard de la recherche universitaire. Ils ont dû constater que les chercheurs universitaires étaient généralement peu sensibilisés à l'importance des brevets et mal informés sur les processus d'obtention de brevets.

Aussi, le groupe de travail propose-t-il un train de mesures pour sensibiliser à ces questions les chercheurs et les organismes de recherche et pour favoriser l'obtention de brevets.

De plus, après avoir analysé les implications de l'article 41 de la Loi fédérale sur les brevets, la mission recommande d'abroger dans sa totalité cet article afin de ne pas freiner le développement bioindustriel du Québec.

### 2.3.2 Recommandations

Le groupe de travail a formulé les recommandations suivantes:

**Recommandation 1:**

"Mesures de sensibilisation des chercheurs et des organismes de recherche

1) Organiser une première série de rencontres avec les hauts dirigeants (recteurs ou présidents, vice-recteurs) des universités du Québec et des institutions similaires pour s'assurer un appui convaincu de leur part;

2) organiser ensuite des rencontres plus élargies au niveau de chaque institution: doyens, directeurs de département, chercheurs;

3) inciter toutes les institutions concernées à se doter d'une politique structurée en matière d'inventions et de brevets;

4) inciter les organismes pourvoyeurs de fonds de recherche à accorder un poids accru au brevet d'invention dans l'évaluation du curriculum vitae d'un chercheur;

5) promouvoir auprès des chercheurs la pratique de recherches d'antériorités dans les brevets pour compléter la recherche documentaire traditionnelle en favorisant l'accès aux banques de brevets."

**Recommandation 2:**

"Mesures pour favoriser l'obtention de brevets

1) Laisser au milieu universitaire la propriété des résultats de la recherche subventionnée;

2) rendre des budgets disponibles pour permettre aux institutions de financer les coûts d'obtention de la protection industrielle des inventions et découvertes, sous réserve que les institutions bénéficiaires s'engagent dans une démarche concertée en vue de valoriser les dites inventions et découvertes;

3) assurer la formation d'agents de brevets spécialisés en biotechnologies."

**Recommandation 3:**

"Mesures législatives

Abroger dans sa totalité l'article 41 de la Loi canadienne concernant la réglementation sur les brevets et les licences obligatoires."

**Recommandation 4:**

"Mesures pour prévenir les problèmes de propriété intellectuelle et industrielle sur les brevets et licences obligatoires

1) S'assurer que la propriété intellectuelle et industrielle soit bien déterminée au moment de l'entente;

2) dans le cas de partage territorial de la propriété, prévoir ce qu'il adviendra de toute amélioration subséquente du produit ou du procédé mis au point conjointement, de façon que chacun des deux partenaires puisse bénéficier des améliorations apportées par l'autre;

3) s'entendre sur une procédure d'échange d'informations;

4) prendre connaissance de la législation de l'autre pays et s'assurer de la compatibilité de l'entente avec les lois des deux pays."

**Recommandation 5:**

"Mise en oeuvre des recommandations

Mandater un comité d'experts dans le domaine de la propriété industrielle afin d'assurer la mise en oeuvre des recommandations qui précèdent et d'en évaluer les résultats."

### 2.3.3 Analyse du rapport par la Mission de concertation

La Mission de concertation a entériné les recommandations de la mission "ad hoc", en y apportant certaines modifications.

Ainsi, il a été recommandé que le ministère de la Science et de la Technologie soit chargé de mettre en oeuvre les recommandations du groupe de travail plutôt qu'un comité d'experts.

De même, la première recommandation serait complétée de telle sorte que les politiques institutionnelles précisent la part des redevances à être partagées entre l'université, le chercheur et le groupe de recherche. Quant à la deuxième recommandation, la Mission de concertation estime que les institutions devraient réaffecter leur part des redevances perçues aux fins de financement des coûts de prise de brevets.

## 2.4 La Mission "ad hoc" sur la biosécurité

### 2.4.1 Mandat

Cette mission avait pour mandat:

a) d'étudier les réglementations en vigueur dans le différents pays où les bioindustries ont déjà commencé à naître ou sont déjà en opération, notamment aux Etats-Unis, en France, au Japon et au Canada;

b) d'étudier la situation des laboratoires québécois universitaires et, le cas échéant, industriels;

c) de faire toute recommandation jugée utile pour assurer la sécurité des travailleurs et du public, en accord avec les lois existantes.

Cette mission a procédé à l'analyse de l'évolution des règles de biosécurité depuis la conférence d'Asilomar tenue en 1975. La comparaison des réglementations et des tendances dans différents pays a amené les membres de la mission à conclure que la recherche québécoise portant sur l'utilisation de matériel vivant est déjà soumise à plusieurs législations et réglementations différentes. Selon les membres, il importe actuellement davantage de s'assurer de l'application de ces lois et règlements plutôt que de limiter le développement des biotechnologies et des bioindustries par une législation spécifique qui pourrait s'avérer excessive.

### 2.4.2 Recommandations

Les membres de cette mission ont donc présenté les trois recommandations suivantes:

**Recommandation 1:**

"Mettre sur pied un secrétariat permanent chargé notamment de rassembler toute l'information relative aux différentes lois et réglementations qui s'appliquent aux secteurs couverts par les biotechnologies et de diffuser cette information."

**Recommandation 2:**

"Constituer un fichier central où tous les chercheurs utilisant les techniques de recombinaison de l'ADN devraient inscrire obligatoirement chacun de leurs projets."

**Recommandation 3:**

"Demander aux autorités d'Urgence Environnement de prévoir un programme d'intervention adapté en cas d'accident impliquant du matériel biologique."

### 2.4.3 Analyse du rapport par la Mission de concertation

Tout en acceptant les conclusions du groupe de travail chargé de faire le point sur la biosécurité, la Mission de concertation envisage cependant différemment la mise en oeuvre des recommandations.

Ainsi, la Mission de concertation recommande plutôt:

1) d'entériner la recommandation 1 visant la mise sur pied d'un secrétariat chargé de rassembler et de diffuser l'information relative à la biosécurité;

2) de remplacer la recommandation 2 par les suivantes:

"Demander aux universités et aux entreprises québécoises de maintenir un fichier central où les utilisateurs des techniques de recombinaison de l'ADN devraient inscrire les micro-organismes ainsi utilisés, en conformité avec les directives du CRM à cet égard."

"Demander aux industries québécoises utilisant des micro-organismes modifiés de constituer un fichier central indiquant notamment la nature de micro-organismes utilisés et les mesures de biosécurité respectées par l'entreprises."

"Demander aux universités et aux entreprises de permettre l'accès à ces fichiers à tout représentant du gouvernement à qui les informations contenues dans ces fichiers sont indispensables."

3) de retirer la recommandation 3 impliquant Urgence Environnement puisque, comme le souligne le rapport de la mission "ad hoc", les dangers ne sont pas précisés et demeurent encore conjecturaux.

## 3. EN GUISE DE CONCLUSION PROVISOIRE...

Le ministère de la Science et de la Technologie a déjà entrepris certaines actions en vue de donner suite aux recommandations des missions "ad hoc" visées par la Mission de concertation. De plus, le ministère a aussi assumé son rôle de coordination auprès des différents intervenants du milieu de la recherche en contribuant à certaines actions dont les résultats auront une incidence sur la réalisation des recommandations.

### 3.1 La technologie des fermentations

Dans le cadre du programme d'Actions Gouvernementales d'Intensification de la Relance (AGIR), le Gouvernement du Québec a annoncé à l'automne 83 son intention de doter la région de Québec d'un Centre de valorisation de la biomasse. Ce centre de recherche dont les coûts de construction et d'équipements sont évalués à 14 M $ permettra aux chercheurs québécois de bénéficier des installations pilotes nécessaires à la mise au point des procédés développés à petite échelle dans leurs laboratoires.

De même, dans le train de mesures du programme AGIR, le ministère de l'Education a annoncé le soutien de 40 équipes de recherches universitaires actives dans les secteurs reliés au Virage technologique et le ministère de la Science et de la Technologie a lancé un programme pour le soutien de 15 équipes performantes dans leurs liaisons avec l'industrie. Bien que non spécifiquement orientés vers la technologie des fermentations, ces deux nouveaux programmes répondent, en partie du moins, aux recommandations du groupe de travail.

Finalement, soulignons que les fonds subventionnaires du Québec, FCAR et FRSQ, ont réservé une partie de leur budgets respectifs à des programmes de bourses de formation dans le secteur des biotechnologies. Encore là, ces programmes répondent aux recommandations de la Mission "ad hoc" sur la technologie des fermentations.

### 3.2 Les banques de souches

Le ministère de la Science et de la Technologie a lancé a l'été 1983 le Programme de soutien aux banques de souches de micro-organismes. Les demandes ont été évaluées par un jury indépendant et les recommandations de ce jury entérinées par la Mission de concertation. Ainsi, le ministère de la Science et de la Technologie contribue-t-il maintenant au maintien et à l'amélioration d'une collection de génomes pour la recherche sur les symbioses végétales, collection placée sous la responsabilité des professeurs J. André Fortin et Maurice Lalonde de l'Université Laval.

### 3.3 La propriété industrielle

A la suite du dépôt de ce rapport, le ministre de la Science et de la Technologie, porte-parole du Gouvernement du Québec, a proposé au gouvernement fédéral des modifications à l'article 41 de la Loi canadienne sur les brevets de façon à inciter les bioindustries et les entreprises pharmaceutiques qui effectuent des travaux de recherche et de développement à s'établir au Québec. Le ministère de la Science et de la Technologie suit de près l'évolution de ce dossier.

Par ailleurs, a l'été 1983, le ministère de la Science et de la Technologie a procédé à l'inventaire des politiques universitaires en matière de brevets. L'analyse qui en sera faite permettra de mieux préciser les façons de répondre aux recommandations de la mission.

De même, une autre étude est en cours au Conseil du trésor quant aux droits de propriété des travaux effectués sous contrat de ministères ou d'organismes provinciaux. Les conclusions de cette analyse contribueront aussi à faire breveter davantage les résultats des travaux de recherche effectués dans les universités québécoises, et en particulier dans le secteur des biotechnologies.

Enfin, en décembre 1983, le Gouvernement du Québec mettait en place l'Agence québécoise de valorisation industrielle de la recherche (AQVIR) qui a pour objets de promouvoir l'innovation technologique et de contribuer à la mise en valeur des résultats de la recherche dans des applications industrielles ou commerciales susceptibles d'avoir des retombées économiques au Québec.

### 3.4 La biosécurité

Le ministère de la Science et de la Technologie suit de près l'évolution des règles de biosécurité dans différents pays. Aussi, si la situation devait changer brusquement, nous serions en mesure de proposer, pour le Québec, des règles qui protégeraient les travailleurs et les autres citoyens tout en permettant le développement des biotechnologies et des bioindustries.

On pourra obtenir d'autres exemplaires de cette publication en s'adressant à:

Direction des sciences biomédicales et des biotechnologies
Ministère de la Science et de la Technologie
875, Grande Allée est, 3e étage
Québec, Qc
G1R 4Y8
(418)-643-5570

DSBB
GL/mfvp
84/06/21

# LA TECHNOLOGIE DES FERMENTATIONS

Rapport de la mission ad hoc
sur la technologie des fermentations

# TABLE DES MATIÈRES


Préambule 1

Chapitre 1: Le rôle moteur des fermentations dans les biotechnologies 3

1.1 Les procédés de fermentation: en quoi consistent-ils? 3

1.2 Les microorganismes impliqués dans les procédés de fermentation 4

1.3 L'intérêt des procédés de fermentation 6

1.4 L'avenir des procédés de fermentation 7

1.5 L'importance de développer ce secteur au Québec 8

Chapitre 2: L'inventaire des ressources humaines et matérielles dans le domaine des procédés de fermentation au Québec 11

2.1 Equipements de fermentation 11

2.2 Les équipements connexes 12

2.3 La recherche québécoise en fermentation 13

Chapitre 3: Les secteurs prioritaires d'intervention 15

3.1 Les ressources naturelles 15

3.2 La chimie fine 18

3.3 Les produits de la santé 22

3.4 La mise au point d'équipements 25

3.5 Quelques exemples de projets susceptibles de passer à l'étape pilote à plus ou moins court terme 27

Chapitre 4: Les objectifs des interventions 29

Chapitre 5: Les modèles d'intervention 33

5.1 Considérations générales 33

5.2 L'installation de mise à l'échelle dans le domaine de la chimie fine et des produits de la santé 37

5.2.1 La mise en place d'installations pilotes dans le domaine de la biosynthèse et soutien d'activité de R-D en génie biochimique 37

5.2.2 La mise en place d'installations pilotes dans le domaine biomédical 39

5.3 L'installation de mise à l'échelle dans les domaines de la valorisation de la biomasse et de la dépollution 40

5.4 Un programme d'aide à la R-D et à la formation dans le domaine des procédés de fermentation 47

Chapitre 6: Sommaire et recommandations 49

Annexe 1: Liste des membres de la mission sur la technologie des fermentations 53

Annexe 2: Ressources humaines et matérielles en fermentation au Québec 55

## PRÉAMBULE

Nous verrons dans ce rapport que le développement du génie des procédés et des fermentations constitue une priorité pour toute société qui désire s'inscrire sur la carte biotechnologique mondiale. Le programme gouvernemental - A l'heure des biotechnologies - le reconnaissait d'ailleurs.

Bien qu'ancestrale, la technologie des fermentations constitue toujours un maillon clef du développement des biotechnologies et des bioindustries. Avec l'avènement de nouveaux procédés biotechnologiques, dont le génie génétique, le génie enzymatique et la culture de cellules animales et végétales, la technologie des fermentations subit actuellement une évolution rapide.

Multidisciplinaires par excellence, les fermentations font non seulement appel aux compétences du microbiologiste industriel et du biochimiste, mais aussi à celles d'ingénieurs spécialistes des procédés d'extraction et de purification des produits et du contrôle automatique et asservi des fermenteurs. Le Québec a donc à cet égard un important besoin de ces expertises.

C'est dans cet esprit et de façon à proposer au ministre de la Science et de la Technologie des voies de développement de ce secteur biotechnologique, notamment au chapitre des installations pilotes où le Québec est déficient, que fut formé en mars 1982, un groupe de travail regroupant des spécialistes des milieux universitaire, industriel et gouvernemental (la liste des membres figure à l'annexe 1).

# CHAPITRE I LE RÔLE MOTEUR DES FERMENTATIONS DANS LES BIOTECHNOLOGIES

## 1.1 Les procédés de fermentation: en quoi consistent-ils?

Le développement récent des biotechnologies, appuyé notamment sur le génie génétique, le génie enzymatique, la culture des cellules animales et végétales et les fusions cellulaires pour la production d'anticorps monoclonaux, a donné un souffle nouveau à une série de procédés utilisés depuis nombre d'années dans les industries alimentaire, pharmaceutique et chimique.

Ainsi, les procédés de fermentation sont-ils en train de connaître de nouveaux développements et apparaissent-ils maintenant comme la clé de voute du développement bioindustriel.

Essentiellement, la technologie des fermentations relève à la fois de l'art et de la science et fait partie intégrante de la microbiologie appliquée. De façon globale, elle consiste à transformer des composés organiques avec l'aide d'enzymes spécifiques présentes dans différentes catégories de microorganismes. Cette transformation peut être aussi bien une bioconversion qu'une biodégradation. C'est un procédé ancien, puisque les Sumériens et les Babyloniens connaissaient déjà, 6000 ans avant Jésus-Christ, les procédés permettant de fabriquer de l'alcool en utilisant les levures. De même, 4000 ans avant Jésus-Christ, les Egyptiens utilisaient les levures pour la fabrication du pain.

Cependant, c'est aux environs du 14è siècle que la distillation d'alcool à partir de différentes variétés de céréales conduisit à la production, par des bactéries, d'acide acétique (vinaigre) ou d'acide lactique pour la préservation du lait et de différentes variétés de fromage.

Donc, c'est au début de l'histoire de l'homme que remonte l'usage empirique des microorganismes à des fins alimentaires. Cependant, ce n'est qu'au 17è siècle que leur existence fut reconnue et il a fallu attendre les travaux de Pasteur, vers la fin du 19è siècle, pour préciser leur rôle dans les phénomènes reliés aux fermentations.

En plus de rendre d'énormes services aux distilleries, brasseries et vinaigreries de son époque, Pasteur mit en évidence la présence de microorganismes dans l'atmosphère et leur rôle dans la génèse de certaines maladies de l'homme, des animaux... et de la bière et du vin. Ces travaux, comme ceux de ses contemporains, permirent de préciser l'étiologie de certaines maladies, d'introduire des stratégies de vaccination et de préparer la voie à l'utilisation des microorganismes pour fabriquer des substances antibiotiques capables de détruire les agents étiologiques des maladies infectieuses.

## 1.2 Les microorganismes impliqués dans les procédes de fermentation

Avec le temps et l'amélioration des techniques de la microbiologie appliquée, le nombre de microorganismes utilisés en industrie n'a pas cessé d'augmenter. Ainsi, les grands groupes pharmaceutiques et chimiques consacrent des sommes importantes à rechercher dans la nature des microorganismes possédant certaines caractéristiques permettant de résoudre un problème de pollution ou de mettre au point un nouvel antibiotique.

Essentiellement toutefois, les microorganismes impliqués dans les fermentations industrielles actuelles se regroupent en deux grandes familles: les eucaryotes et les procaryotes.

Parmi les eucaryotes, on distingue notamment les levures et les moisissures. Parmi les levures, Saccharomyces cerevisiae représente la principale espèce utilisée par l'homme. Cette levure effectue la fermentation alcoolique dont les produits terminaux sont l'alcool éthylique et le gaz carbonique. Différentes variétés servent à la fabrication du vin, de la bière et du pain. Plus récemment, les biologistes moléculaires se sont intéressés à transférer certains gènes utiles en vue de leur expression chez cette levure. Des travaux récents en génie génétique ont aussi permis l'expression de gènes codant pour l'interféron gamma ou encore pour certaines classes de cellulases utilisées dans la dégradation de la cellulose.

En ce qui concerne les moisissures, elles sont aussi utilisées par l'homme depuis fort longtemps pour la préparation d'aliments et depuis plus récemment pour la production d'antibiotiques, dont la pénicilline qui ouvrit la voie en 1928 à cette nouvelle catégorie de médicaments. Outre leurs usages dans la fabrication de médicaments, les moisissures jouent un rôle important dans l'industrie chimique, notamment dans la production de vitamines, d'enzymes, d'acides organiques et de certaines hormones. Les moisissures, comme les levures, peuvent aussi être cultivées pour constituer une source complémentaire de protéine pour l'alimentation animale.

Les organismes procaryotes, constituent aussi une classe importante de microorganismes à usage industriel.

Parmi ces organismes, les bactéries sont certes les plus connues en raison de leur rôle dans l'étiologie de plusieurs pathologies tant humaines que vétérinaires. En microbiologie

industrielle, elles sont assimilées à la production de nombreux métabolites, dont l'acide acétique, l'acide lactique, certains antibiotiques ainsi qu'à la fabrication de plusieurs produits laitiers (yaourts, fromages, etc...).

## 1.3 L'intérêt des procédés de fermentation

Les procédés de fermentation font tous appel à l'utilisation de microorganismes dans la production de certains biens et services. Les avantages à cet égard sont nombreux. Il faut d'abord retenir que les cellules microbiennes sont de petite taille et possèdent un rapport surface-volume élevé ce qui facilite les échanges entre le milieu extracellulaire et intracellulaire. Ainsi, les microorganismes sont-ils en mesure de synthétiser des quantités de protéines de 1000 à 10 000 fois plus rapidement qu'un mammifère et leur taux de reproduction est extrêmement rapide.

Par ailleurs, il est toujours possible de trouver des microorganismes adaptés aux conditions requises par un procédé industriel (haute ou basse température, milieu acide ou milieu basique, etc). Cependant, la plupart des procédés biologiques se déroulent à des températures peu élevées en utilisant l'eau comme solvant. Cela représente un avantage énorme quand on considère que les procédés chimiques doivent souvent se dérouler à des températures et pressions extrêmes.

Un autre des avantages des procédés biologiques réside dans leur spécificité: en effet, les réactions enzymatiques qui se déroulent à l'intérieur de la cellule sont uniques dans la mesure où souvent une enzyme ne catalyse qu'une seule réaction et n'agit que sur un seul substrat. C'est là l'un des grands avantages de ces procédés.

## 1.4 L'avenir des procédés de fermentation

Il ne fait aucun doute que les procédés de fermentation continueront de jouer un rôle de premier plan dans le développement des biotechnologies. Les récents progrès de la biologie moléculaire permettent maintenant de modifier le patrimoine génétique de certains microorganismes. Ainsi, le génie génétique a-t-il permis d'introduire dans une bactérie (*E. coli*) le gène codant pour l'insuline humaine. Inoculée dans des fermenteurs industriels, cette bactérie modifiée a synthétisé cette molécule vitale pour des millions de personnes. D'autres progrès similaires sont à nos portes. C'est un domaine de recherche très actif.

A cet égard, de nouveaux procédés qui font appel à l'"immobilisation" de cellules ou d'enzymes faciliteront la production en continu de métabolites primaires et secondaires. D'autres procédés permettront bientôt la culture en fermenteurs (cytoculteurs) de cellules animales ou végétales, cellules beaucoup plus sensibles que les microorganismes aux forces mécaniques qui règnent à l'intérieur des fermenteurs conventionnels. L'amélioration des méthodes de contrôle permettra aussi d'assurer la reproductibilité des procédés de façon à maintenir la qualité des produits.

Au niveau de la conception des fermenteurs, l'utilisation de plus en plus répandue des procédés en continu nécessitera l'adaptation de méthodes plus rigoureuses en vue de garantir la stérilité de certains procédés. L'utilisation de microorganismes reprogrammés par génie génétique amènera aussi des contraintes de sécurité au niveau de la production, tant pour les travailleurs que pour l'environnement.

L'amélioration des procédés d'agitation et de transfert de chaleur devrait permettre aussi de réduire au minimum les coûts d'exploitation et de consommation d'énergie.

Encore aujourd'hui, les problèmes reliés à la récupération des produits, à leur extraction et à leur purification sont souvent très complexes. Ces problèmes revêtent une importance capitale dans le cas des organismes modifiés par le génie génétique. Les études pilotes dans ce domaine sont nécessaires, bien que parfois très coûteuses.

L'introduction de l'informatique et de la micro-électronique jouera ici aussi un rôle moteur. Le contrôle des procédés de fermentation au moyen d'un ordinateur est maintenant chose fréquente au sein des grandes entreprises. Dans l'avenir, au lieu de surveiller de façon passive le procédé, l'ordinateur sera en mesure de guider la fermentation, notamment dans le cas des procédés en continu. Cela ouvre évidemment un tout nouveau champ où l'ingénieur et l'informaticien auront un rôle important à jouer dans la conception d'équipements de contrôle nouveaux adaptés aux défis de cette technologie.

## 1.5 L'importance de développer ce secteur au Québec

S'il veut maîtriser certains créneaux biotechnologiques et prendre sa place sur la scène bioindustrielle, le Québec devra lui aussi développer une expertise importante dans le domaine des procédés de fermentation, de purification et d'extraction.

Or, mises à part les brasseries qui utilisent jusqu'ici des technologies traditionnelles de fermentation qui ne satisfont que partiellement aux contraintes nouvelles des biotechnologies, le Québec n'a pas dans ce domaine de tradition industrielle, si ce n'est peut-être dans le domaine pharmaceutique.

Par ailleurs, comme le démontreront les chapitres suivants, le Québec possède dans ce domaine une expertise non négligeable en ressources humaines.

Après avoir examiné la situation de la recherche dans ce domaine au Québec, ce rapport propose certaines lignes directrices qui devraient permettre de développer de façon harmonieuse ce secteur biotechnologique de pointe.

# CHAPITRE 2 L'INVENTAIRE DES RESSOURCES HUMAINES ET MATÉRIELLES DANS LE DOMAINE DES PROCÉDÉS DE FERMENTATION AU QUÉBEC

L'une des tâches du groupe de travail consistait à évaluer les actifs dans le domaine des fermentations au Québec au point de vue des pièces d'équipement et du personnel scientifique disponibles.

Cet inventaire des ressources a été effectué, à l'été 1982, par le groupe de travail; les membres se sont partagés la tâche, chacun ayant quelques établissements à inventorier. Les institutions contactées appartenaient à trois catégories soit:

- les universités;
- les laboratoires industriels;
- les laboratoires gouvernementaux.

On trouvera à l'annexe 2, un tableau résumant les actifs des douze organismes inventoriés.

## 2.1 Equipements de fermentation

L'examen de la deuxième colonne du tableau indique que la plupart des institutions possèdent des fermenteurs, des bioréacteurs, des cytoculteurs, des photobioréacteurs ou encore des digesteurs d'un volume variant de quelques litres à 200 ou 300 litres.

La plupart du temps, ces fermenteurs ont été achetés directement de fournisseurs spécialisés et sont munis de dispositifs permettant, notamment, le contrôle des vitesses d'agitation, de l'aération, de l'antimousse, du pH, de l'oxygène dissous et de la température.

Il est ainsi relativement facile de mesurer plusieurs paramètres à la fois de sorte que les essais expérimentaux de départ sont généralement effectués, à l'échelle du laboratoire, dans ce type de bioréacteurs.

Une seule institution, l'Université Laval, possède présentement des bassins de culture d'algues allant jusqu'à 7500 litres et un fermenteur de 2500 litres opérant en continu avec un débit de 15 000 litres par jour. De même, l'Institut Armand-Frappier dispose de fermenteurs de 14, 75 et 250 litres utilisés principalement pour la mise à l'échelle des procédés de production de vaccins. Par ailleurs, on devrait sans doute considérer les installations de Ayerst, McKenna et Harrison, avec des fermenteurs de 130 et 250 litres, comme des installations-pilotes dans le domaine pharmaceutique; on sait cependant que ce centre de recherche fermera ses portes à la fin de l'année 1983.

## 2.2 Les équipements connexes

L'application industrielle des fermentations implique nécessairement le recours à plusieurs autres techniques et procédés, notamment:

- la préparation des matières premières;
- la préparation des milieux de culture;
- l'analyse des matières premières et des produits finis et intermédiaires;
- le contrôle des paramètres (pH, $T^{o}$, $O_2$ dissous, antimousse, agitation, etc.);
- la concentration, l'extraction et la purification des produits finis.

A l'examen du tableau de l'annexe 2 on peut conclure qu'au niveau du laboratoire, la majorité des centres de recherche sont assez bien pourvus au niveau de la préparation des milieux de culture, de l'analyse des matières premières et des produits, ainsi que du contrôle des procédés de fermentation eux-même. Certains laboratoires font même appel aux techniques de contrôle et d'analyse par ordinateur. Toutefois, nous avons décelé certaines lacunes du côté de la préparation des matières premières, et surtout du côté de la concentration, de l'extraction et de la purification des produits finis. Cette situation s'explique sans doute par le fait que ces procédés font davantage appel aux techniques du génie chimique et du génie mécanique plutôt qu'aux sciences biologiques.

## 2.3 La recherche québécoise en fermentation

L'examen de la quatrième colonne du tableau nous donne une liste, sans doute incomplète, des projets en cours; ces projets peuvent être classifiés en trois grandes catégories:

- la dépollution, avec la production possible de produits commercialisables;
- la transformation des stocks lignocellulosiques en vue d'obtenir des produits alimentaires, chimiques ou énergétiques;
- la fabrication de produits pharmaceutiques.

La principale différence entre ces trois catégories de travaux se situe au niveau des volumes traités; larges volumes dans le cas des deux premières catégories, volumes beaucoup plus restreints

dans le cas de la troisième. Par ailleurs, le degré de sophistication des techniques, procédés et contrôles peut varier de façon très significative d'une catégorie de projets à l'autre.

En ce qui concerne les ressources humaines, elles se composent d'une quarantaine de chercheurs, qui oeuvrent surtout au sein des universités du Québec. Des chimistes, des ingénieurs-chimistes, des microbiologistes et des biochimistes se retrouvent aussi dans le secteur privé ou dans des organismes parapublics.

Au niveau de la formation, notre enquête a révélé que 18 étudiants étaient inscrits dans un programme de doctorat alors que 15 étudiants poursuivaient des études de 2e cycle universitaire.

Au total donc, l'expertise québécoise dans ce domaine se compose d'une centaine de personnes. C'est peu, surtout si on considère que plusieurs de ces chercheurs ne peuvent consacrer qu'une partie de leur temps à ues travaux de recherche. Ceci démontre bien l'importance des efforts qui devraient être consentis pour développer cette technologie chez nous.

Enfin, il faut mentionner ici qu'il ne fut pas tenu compte des chercheurs d'Ayerst, McKenna et Harrison puisqu'il est difficile de prévoir maintenant où se retrouveront les spécialistes en fermentation de ce laboratoire.

# CHAPITRE 3 LES SECTEURS PRIORITAIRES D'INTERVENTION

Dans la définition des secteurs prioritaires, il faut tenir compte à la fois des ressources disponibles et des besoins à combler; dans cette optique, la situation idéale surviendra lorsque l'on pourra établir une adéquation parfaite entre nos ressources et nos besoins. Toutefois, ce n'est pas toujours le cas: il peut fort bien arriver qu'on ait des ressources surabondantes, dépassant largement nos besoins, ou qu'on ait des besoins sans posséder les ressources nécessaires pour les combler. Dans l'un et l'autre cas, il faut alors franchir les frontières du Québec pour exporter nos surplus ou importer les ressources qui nous manquent.

## 3.1 Les ressources naturelles

La biomasse constitue définitivement la principale source de matière première susceptible d'être valorisée ou transformée par voie de fermentation. Par biomasse, on entend:

. la biomasse forestière (forêt vierge et dégradée):

- les bois: différentes essences;
- les résidus: branches, sciures, planures, écorces, feuilles et aiguilles.

. la biomasse agricole:

- les grains;
- les pailles;
- les fruits et les légumes;
- les fleurs et les plantes (sauvages ou cultivées);
- les fines herbes, etc.

. la biomasse marine:

- les algues et le plancton;
- les plantes marines ou aquatiques, etc.

. les déchets organiques

- d'origine agricole:
  - les tiges de mais;
  - les pailles de blé;
  - le feuillage des légumes;
  - le lisier ou purin de toute sorte;
  - les déchets d'abattoir.

- d'origine alimentaire:
  - les pulpes de toute sorte (betterave à sucre, pomme...);
  - les pelures de toute sorte (tomate, pomme, pomme de terre...);
  - le lactosérum;
  - les eaux usées (très souvent sucrées) de l'industrie alimentaire, etc.

- d'origine forestière:
  - les papiers et les cartons;
  - les liqueurs des moulins de pâtes et papier.

- d'origine domestique:
  - les déchets de table;
  - les égouts domestiques.

. la tourbe

On pourrait évidemment quantifier ici chacune de ces différentes sources de biomasse; ce serait toutefois là un exercice fastidieux et sans doute inutile pour l'instant. D'ailleurs, ces données existent déjà largement, réparties en de nombreuses études sectorielles qu'il suffirait de compiler.

Au Québec, les ressources de la biomasse sont donc largement disponibles. Elles sont dans certains cas (les forêts) plus qu'abondantes et elles sont surtout grandement diversifiées; elles sont aussi parfois polluantes et encombrantes et constituent un risque de dégradation de notre milieu de vie.

Or, les fermentations font précisément partie des techniques (et il y en a plusieurs) susceptibles de valoriser ou de transformer ces ressources en produits utiles ou nécessaires à notre société; on rejoint ainsi les besoins à combler. Le cas échéant, la simple dégradation microbienne sert toujours à assainir l'environnement.

Les principales applications ou utilisations des techniques de fermentation appliquées à la biomasse devraient donc servir:

- à des fins de dépollution, notamment en ce qui concerne le traitement des lisiers et des purins, des eaux usées, du lactosérum, de la liqueur des moulins de pâtes et papiers, la décomposition de polluants récalcitrants, etc. Il s'agit là d'un besoin aussi bien social qu'économique. Évidemment, chaque fois que la chose sera possible, on tentera d'obtenir, en même temps qu'on dépolluera, certains biens commercialisables, permettant ainsi de diminuer d'autant le coût d'une telle opération; on peut alors envisager produire du galactose à partir du lactosérum, des protéines et du biogaz à partir des lisiers, etc.;

. à la production de toute une gamme de produits, principalement dans les domaines énergétiques (biogaz, hydrogène, éthanol...), alimentaires (protéines, saveurs, acides aminés, alcools, etc.) et chimiques (solvants, fragrances, huiles essentielles, bases pour plastique et caoutchouc).

## 3.2 La chimie fine

Depuis plus de trente ans, le pétrole brut est à l'origine de la plupart des produits chimiques. La majorité des produits requis par les pays industrialisés, incluant ceux dérivés maintenant du pétrole, peuvent être préparés - et incidemment l'étaient il y a quelques décennies -, à partir de matière brute renouvelable transformée par des procédés biologiques. La cellulose, les dérivés de la lignine, l'éthanol, le butanol, l'acétone, les acides gras, les polysaccharides microbiens, les huiles végétales comme lubrifiants, les résines et le caoutchouc n'en sont que quelques exemples.

Il est bien évident que les récents problèmes rencontrés par les pays industrialisés en matière d'approvisionnement en pétrole et les changements profonds dans l'économie mondiale, joints aux récents progrès obtenus dans la manipulation de catalyseurs microbiens, amènent plusieurs pays à considérer les nombreux procédés biotechnologiques comme une solution attrayante à ces problèmes.

Au chapitre de la production de produits chimiques bruts, les technologies de production relevant des bio-procédés n'ont jamais été entièrement abandonnées surtout lorsqu'il s'agit de la production de produits de chimie fine. D'ailleurs, il est toujours difficile de distinguer les produits de chimie fine des produits chimiques en vrac ou de base. Le facteur déterminant est

probablement la quantité totale produite ainsi que le degré de valeur ajoutée au produit. En plus des antibiotiques et des autres produits de chimie fine à usage médical, dont la production, la qualité et les applications sont soumises à une réglementation gouvernementale stricte, il y a aussi toute une gamme de produits chimiques servant en alimentation qui sont soumis à de nombreuses vérifications et doivent être approuvés avant leur commercialisation. Alors que des produits "naturels", comme l'acide citrique, sont facilement acceptables, d'autres rencontrent des difficultés avant d'être approuvés pour l'alimentation humaine, selon les produits bruts utilisés ou les procédés de fabrication impliqués. Des règlements considérablement moins rigoureux s'appliquent aux composés chimiques destinés au cheptel comme fourrage, additifs alimentaires, stimulants de croissance ou autres.

Finalement, il existe un groupe de composés chimiques à usage industriel qui servent de catalyseurs et d'autres, du type polymérisant, dont les applications s'étendent à de nombreuses industries.

A l'exception des produits pharmaceutiques, les produits chimiques de spécialité, notamment les additifs, les agents assaisonnants, les fragrances, les monomères pour les plastiques spéciaux et les biopolymères, peuvent être obtenus beaucoup plus facilement par des méthodes biologiques que par les approches chimiques traditionnelles. Il existe aussi de nombreuses possibilités dans le développement de plantes ou de cellules végétales spécialement cultivées pour produire des produits chimiques complexes.

Il ne fait aucun doute que l'application industrielle de procédés qui relèvent de catalyses biologiques, simples ou en plusieurs étapes, nécessite encore de la recherche, du développement et le "scaling-up" de nouveaux types de réacteurs pour adapter et optimiser ces méthodes non-conventionnelles. Le développement de bioréacteurs et l'amélioration de leur performance ne va pas sans penser au développement des techniques de récupération de produits et à l'introduction de nouvelles technologies qui dépassent en efficacité les techniques conventionnelles. Les étapes de récupération conventionnelles, comme la distillation, la séparation de phase ou l'extraction seront remplacées par la séparation à travers les membranes, par chromatographie sélective et, dans plusieurs cas, par les anticorps monoclonaux qui se prêtent à l'immobilisation et à la purification en continu.

Une très grande variété de produits de chimie fine ou à haute valeur ajoutée peut être produite par des bio-procédés, où des microbes et des enzymes servent de catalyseurs, aussi bien que par des techniques de culture de cellules. Le tableau suivant donne une liste incomplète de produits chimiques ou biochimiques qui sont, ou qui pourraient être, manufacturés par voie de fermentation. Alors que certains de ces composés sont produits en très grande quantité, d'autre peuvent avoir une nature très spécifique et ne sont requis qu'en faible quantité.

TABLEAU I

Produits de chimie fine pouvant être obtenus par fermentation

Additifs alimentaires

L-Lysine
L-Aspartate de sodium
DL-Alanine
Glycine
Acide citrique
DL-Acide malique
Acide succinique
Succinate de sodium
DL-Acide fumarique
D-Sorbitol
Glucono delta lactone
Levures compressées
Levures sèches actives

Composés pour assaisonnement et saveur

Glutamate monosodique
Inosinate 5' de sodium
Guanylate 5' de sodium
Mélange d'acides aminés
Protéines végétales hydrolysées
Protéines animales hydrolysées

Acides aminés

Acide L-aspartique et ses sels
L-Arginine
L-Proline
L-Lysine
L-Glutamine
L-Alanine
L-Tryptophane

Produits chimiques spécialisés

Enzymes
Acides organiques
Vitamines
Acides nucléiques
Facteurs de croissance
Phéromones
Insecticides
NAD; ATP; etc...

Produits pharmaceutiques

Antibiotiques
Produits pharmaceutiques divers
Médicaments antitumoraux
Agents diagnostiques
Médicaments vétérinaires

## 3.3 Les produits de la santé

En plus d'avoir eu un impact profond sur une foule de procédés chimiques, c'est probablement dans le secteur des produits de la santé que les procédés de fermentation ont eu le plus d'impact.

C'est bien sûr suite aux travaux d'Alexander Fleming en 1929 que s'ouvrit tout le domaine de la microbiologie appliquée quand il constata qu'une moisissure, Penicillium notatum, tuait ses cultures de la bactérie Staphylococcus aureus (responsable de plusieurs maladies infectieuses chez l'homme). Après avoir cultivé cette moisissure et séparé le liquide de la fraction cellulaire, il constata que ce liquide avait la propriété de tuer plusieurs autres bactéries. Le premier antibiotique venait de voir le jour. Il fallut cependant attendre 1939 pour mettre à l'essai la première préparation stable de pénicilline. Depuis lors, plusieurs dizaines de nouveaux antibiotiques ont été mis au point et leur contribution à la santé humaine et animale ne fait aujourd'hui aucun doute.

S'agit-il toutefois de la seule contribution des microorganismes au domaine de la santé? Sans doute pas. Les antibiotiques constituent certes la plus connue de ces applications. Cependant, la recherche a identifié de nombreuses autres avenues où les procédés biologiques pourront concurrencer les procédés chimiques. Ainsi, il apparaît primordial de s'attarder à l'ensemble des métabolites secondaires qui ouvrent des voies nouvelles dans le domaine des produits de la santé.

Les microorganismes peuvent aussi produire une foule de composés ayant une importance de premier plan dans la lutte contre les parasites. Déjà, les grands groupes pharmaceutiques ont mis sur le marché plusieurs de ces produits notamment dans le domaine de l'agriculture.

Il faut toutefois souligner que la recherche de nouveaux produits de fermentation applicables au secteur de la santé n'est pas sans obstacles. En effet, les contraintes et les réglementations diverses rendent difficiles les essais de bouillons de culture pour en déterminer l'activité anti-microbienne ou anti-parasitaire. Les pharmacologues préfèrent en effet administrer des molécules chimiquement pures, ce qui oblige souvent les microbiologistes à purifier d'abord les agents actifs avant d'en faire l'essai chez l'animal.

Néanmoins, plusieurs applications des métabolites secondaires ont permis la découverte de composés utiles dans différents groupes de pathologies. Ainsi, la cyclosporine A (un antibiotique anti-fongique) est aujourd'hui utilisée comme agent immuno-suppresseur dans les transplantations d'organes chez l'homme. De même, plusieurs autres produits ont vu le jour grâce à la fermentation de différents microorganismes; les alkaloïdes d'ergot sont actuellement utilisés en obstétrique, dans le traitement de l'hypertension, pour inhiber la sécrétion de prolactine, dans le traitement de la galactorhée et même dans le traitement de la maladie de Parkinson. Les activités anti-inflammatoires, hypolipémiques, hypocholestériolémiques, hypotensives et vasodilatatrices sont communes à plusieurs microorganismes et sont la source potentielle de nombreux agents thérapeutiques.

Parmi les applications possibles des fermentations au domaine de la santé il faut retenir la production en fermenteur de vaccins humains ou vétérinaires. Cette méthode permet d'accroître les rendements, d'assurer une plus grande reproductibilité des procédés et de réduire les coûts de production, notamment ceux du contrôle de la qualité des produits. Ce type de production nécessite des volumes de production relativement restreints (maximum de 250 litres): la culture pure est de rigueur, l'asepsie essentielle, les fermenteurs utilisés à ces fins varient peu dans leur conception et les nouveaux designs sont moins recherchés.

Compte tenu de la contribution historique des procédés de fermentation à la santé humaine et animale, il est certain que ce secteur continuera d'être primordial. La valorisation des métabolites secondaires permettra, dans l'avenir, de les utiliser à des fins autres que celles de détruire bactéries et microbes. La recherche constante de nouvelles applications de ces sous-produits ouvre la porte à des classes de médicaments plus puissants que ceux issus de la synthèse chimique et souvent moins onéreux à produire.

Cependant, c'est un domaine d'activité où la concurrence est importante et la réglementation des plus sévères, de sorte qu'il s'écoule souvent une décennie avant que des efforts de R-D soient couronnés de succès.

## 3.4 La mise au point d'équipements

Il n'y a pas (ou peu) de manufacturiers québécois spécialisés dans la fabrication de bioréacteurs. C'est là un manque qu'il nous faudra combler et qui pourrait s'avèrer lucratif dans les années à venir. En effet, si on veut utiliser les techniques de fermentation en vue de valoriser différentes sources de biomasse, mettre au point de nouveaux vaccins, mettre en culture des cellules végétales ou animales, ou encore exploiter les métabolites secondaires des fermentations, il faudra faire preuve d'esprit créateur et innovateur; on ne pourra pas se contenter d'acheter des équipements et des procédés développés et mis au point ailleurs pour traiter des matières premières souvent différentes, dans des conditions particulières et avec des microorganismes différents.

Qu'il s'agisse de fermentation méthanique, aérobique ou anaérobique, en continu ou en discontinu, à surfaces fixes ou non, avec plus ou moins d'agitation ou d'aération, en milieu solide, semi-solide ou liquide, il faudra développer et mettre au point un grand nombre de produits et d'équipements en fonction des conditions d'opération et des performances requises. Dans certains cas, on fera appel au béton ou à l'acier, dans d'autres à l'acier inoxydable ou au plastique, incluant le FRP (plastique renforcé de fibres de verre); dans le cas des surfaces fixes, on fera appel au verre, aux céramiques, aux matériaux plastiques sous différentes formes, etc. Tous ces matériaux devront être agencés et combinés en fonction de designs étudiés et éprouvés.

Parallèlement aux bioréacteurs eux-mêmes, il faudra développer ou adapter les différents systèmes de mesure, d'analyse et de contrôles qui permettront de maintenir les procédés à un haut degré de performance et de fiabilité, tout en minimisant les coûts directs (main-d'oeuvre). On peut penser ici à un système permettant de mesurer l'activité microbienne en continu, à l'utilisation des micro-ordinateurs en acquisition de données, mais aussi au contrôle de procédés, ce qui implique notamment le développement de logiciels pertinents.

Enfin, les fermentations elle-mêmes, bien qu'au coeur du processus, devront généralement être appuyées par d'autres technologies dans le cadre d'un procédé industriel complet. D'une part, certaines matières premières peuvent nécessiter, avant fermentation, une préparation plus ou moins complexe faisant intervenir des techniques de broyage, de séparation, de mise en solution ou d'hydrolyse (acide ou enzymatique). D'autre part, les surnageants de culture en fermenteur sont généralement dilués et mélangés; il faut alors purifier, extraire, concentrer, séparer, en faisant appel à la distillation fractionnée, à la floculation, à l'osmose inverse, à l'ultrafiltration, aux colonnes échangeuses d'ions, ou à toute autre technique qui s'avérera la plus efficace et la plus rentable. Cette dernière étape de récupération des produits après fermentation est très souvent la véritable pierre d'achoppement de plusieurs procédés de fermentation, par ailleurs fort valables.

Comme on peut le constater, le développement des techniques de fermentation peut avoir un impact significatif sur un grand nombre d'industries manufacturières au Québec. Il faudra cependant faire en sorte que, tout en développant les

techniques mêmes de fermentation, on assure en même temps le développement d'une branche manufacturière solide aussi bien au niveau des bioréacteurs eux-mêmes que des systèmes connexes.

Parallèlement, on peut espérer que ces technologies de fermentation, plus particulièrement dans le domaine de la valorisation de la biomasse, pourront éventuellement être exportées, générant ainsi davantage de retombées économiques pour le Québec.

Toutes ces retombées potentielles supposent toutefois au départ qu'on réussisse à industrialiser certains procédés de fermentation, faisant ainsi la preuve de leur efficacité et de leur rentabilité. Pour ce faire, les travaux de laboratoire sont certes requis; mais il y a loin du laboratoire à l'industrie, et il faut généralement passer par la phase du pilotage. C'est véritablement à ce niveau qu'un procédé fait ses preuves. Or, au Québec, il n'existe pratiquement aucune installation qui permette la mise à l'échelle et le pilotage des procédés les plus prometteurs développés au niveau du laboratoire. Il y a là un vide qu'il est urgent de combler.

## 3.5 Quelques exemples de projets susceptibles de passer à l'étape pilote à plus ou moins court terme

a) Le traitement du lisier de porc par fermentation méthanique en utilisant la technique des digesteurs à surfaces fixes développée au niveau laboratoire par le CNRC. A ce sujet, le CRIQ possède déjà une unité mobile de fermentation méthanique, équipée d'un digesteur

à surfaces fixes de 1000 litres; par ailleurs, le CRIQ devrait entreprendre, au cours de l'été 1983, la construction, chez un éleveur de porcs, d'un digesteur à surfaces fixes de $50m^3$, capable de traiter le lisier de 1400 porcs/jour;

b) La fermentation acide du lactosérum et la production de protéines d'organismes unicellulaires;

c) La valorisation protéinique de la pulpe de betterave par fermentation en milieu semi-solide;

d) La production de vaccins à usage humain et vétérinaire;

e) La production d'éthanol en continu à partir d'une liqueur bisulfitique dans un bioréacteur à cellules immobilisées.

Comme on peut le constater, le Québec possède des ressources abondantes et diversifiées, et ses besoins sont nombreux. Les fermentations, en compétition certes mais aussi en association avec d'autres procédés, devraient permettre une plus grande valorisation de ces ressources tout en permettant de combler une plus grande partie des besoins. Parmi les conséquences d'un tel cheminement, on peut mentionner:

a) la création d'emplois;

b) une plus grande autosuffisance des régions et du Québec, du moins dans certains domaines;

c) l'amélioration du milieu de vie (dépollution).

# CHAPITRE 4 LES OBJECTIFS DES INTERVENTIONS

La réussite d'innovations biotechnologiques dépend largement de l'application des découvertes de laboratoire en procédés industriels capables de produire économiquement et en quantité requise, les composés désirés. Invariablement, le développement des procédés et des produits passe par différentes étapes d'augmentation d'échelle, communément appelées étapes d'usine-pilote.

Le volume d'opération à l'étape pilote peut varier grandement en fonction de la nature du procédé, de la nature du produit ou de la nature des données dérivant d'une étude d'augmentation d'échelle. Il a été bien établi déjà et il est aussi facile de concevoir que l'opération d'une usine-pilote représente une étape essentielle dans le développement aussi bien d'une nouvelle technologie que d'un nouveau produit. Dans le contexte québécois, où il n'existe pas d'activité industrielle majeure en biotechnologies, une usine-pilote en fermentation doit être d'une très grande flexibilité afin d'être utile à plusieurs utilisateurs. L'installation pilote doit répondre donc aux besoins suivants:

1) le développement des procédés;
2) le développement de produits;
3) le transfert technologique;
4) la formation de la main-d'oeuvre,

alors que ses principales fonctions devraient être:

a) d'établir les paramètres du changement d'échelle des procédés;

b) de produire les quantités requises d'un certain produit pour poursuivre les analyses;

c) de servir de lieu de développement des équipements et des gros appareils;

d) de contribuer à la R-D industrielle sur une base contractuelle.

En ce qui concerne les deux premières fonctions, il importe de réaliser:

a) qu'il n'y a pas d'industries de fermentation au Québec requérant un changement d'échelle des procédés et pouvant exploiter commercialement les développements obtenus à l'usine-pilote;

b) qu'il n'y a pas d'activité basée sur les biotechnologies au Québec requérant ou pouvant tester une plus grande quantité de produits biosynthétisés.

Pour compliquer davantage l'analyse, la nature des procédés de fermentation varie grandement du simple procédé de fermentation non-stérile (e.g. alcool) aux procédés plus sophistiqués qui font appel aux cellules immobilisées. En conséquence, la nature des équipements requis pour étudier et changer d'échelle ces procédés diffère considérablement de simples aires ouvertes à des réservoirs de fermentation clos, stérilisables, en acier inoxydable et munis de dispositifs d'agitation ou à des bio-réacteurs entièrement différents,

notamment à lits fluidisés. Il n'est pas nécessaire d'ajouter que les procédés de récupération et de purification, en aval des fermentations proprement dites, requièrent des types extrêmement variés d'équipements selon le produit recherché.

En bref, le concept d'une seule usine-pilote "universelle" en fermentation semble difficile à justifier dans le cadre du développement des nouvelles biotechnologies.

Cependant, il est aussi essentiel de pouvoir opérer à l'échelle de l'usine-pilote afin de supporter le développement de nouveaux procédés biotechnologiques et de faciliter le transfert des connaissances jusqu'aux applications industrielles qui pourront aussi bien se faire chez nous qu'à l'extérieur, ce qui, dans ce cas, permettrait de toucher des revenus sur des redevances provenant de licences d'exploitation.

# CHAPITRE 5 LES MODÈLES D'INTERVENTION

## 5.1 Considérations générales

Les chapitres précédents ont présenté les différentes applications des procédés de fermentations et démontré leur importance dans le domaine des biotechnologies.

Le chapitre 2 a présenté un inventaire des activités dans ce secteur au Québec et précisé les axes de recherche où nous sommes déjà engagés. Cette analyse a permis de constater l'absence au Québec d'installation et de structure permettant la mise à l'échelle de procédés développés au niveau du laboratoire.

Dans tout le processus de développement et de mise au point d'un procédé, il n'est que rarement possible de passer de l'échelle du laboratoire à l'échelle industrielle sans risquer des échecs cuisants, aussi bien techniques qu'économiques. Tout comme le développement d'un produit nécessite la mise au point de prototypes, le développement d'un procédé demande une mise à l'échelle avant son application industrielle. A cet égard, la séquence de mise en oeuvre fait appel aux éléments suivants:

a) l'échelle du laboratoire;

b) l'échelle du développement de procédés (Process Development Unit-PDU);

c) l'échelle pilote;

d) l'échelle industrielle.

Des changements, des modifications ou des ajouts au procédé à l'échelle du laboratoire peuvent impliquer des coûts de quelques centaines ou quelques milliers de dollars. Toutefois, les mêmes changements à l'échelle industrielle pourraient signifier des investissements de l'ordre de quelques centaines de milliers à quelques millions de dollars. On comprend donc l'importance, pour atteindre l'application industrielle, de procéder par étape. C'est là un processus normal dans le développement de procédés et les fermentations ne font pas exception.

A cet égard, différents gestes et différentes politiques peuvent être mis de l'avant. Ainsi, les membres de la mission considèrent-ils que le développement des procédés de fermentations devrait reposer sur les trois postulats suivants:

i) pour assurer le développement des biotechnologies, la disponibilité d'installations pilotes en fermentation est indispensable;

ii) ces installations ne devraient pas être regroupées au sein d'un établissement unique d'usage général;

iii) la conception et l'établissement de ces installations devraient répondre au concept de décentralisation et tenir compte de l'orientation des projets.

Les remarques précédentes vont donc à l'encontre d'un des éléments du mandat de ce groupe de travail qui portait sur les critères devant servir à établir une usine-pilote dans le domaine des fermentations. L'approche décentralisée proposée dans ce rapport fait suite aux nombreuses discussions des membres de la mission sur les avantages et les désavantages d'une seule usine-pilote polyvalente.

Il est difficile de regrouper en un seul lieu des projets visant la mise au point d'un composé chimique, le perfectionnement d'un procédé d'extraction de minéraux ou de digestion de purin d'animaux de boucherie. Le travail est dans chaque cas fort différent et les contraintes de sécurité et de confinement ne font pas appel aux mêmes techniques.

En effet, nous l'avons vu au chapitre 2 , la recherche québécoise dans les deux premières catégories, celles qui regroupent le plus grand nombre de projets et de chercheurs, se concentre sur l'usage des microorganismes à dégrader la matière organique ou absorber la matière inorganique dans le but principal d'assainir l'environnement, de prévenir la pollution et, parfois, de retirer des avantages pécuniaires qui rentabilisent en partie ces procédés. Dans ce cas, les cellules, leurs constituants, leurs métabolites sont les produits que l'on reconnaît souvent comme rentables. Tous ces procédés reposent lourdement sur le génie (design des fermenteurs, leur automation, etc), beaucoup moins sur la microbiologie. Dans ces procédés, on fait appel à une flore microbienne mixte, rarement à des cultures pures; l'asepsie est rarement nécessaire. Les volumes seront éventuellement énormes.

Dans la troisième catégorie, on s'adresse aux microbes pour la synthèse de composés spécifiques ou la transformation de composés organiques. Le microbe y joue alors un rôle spécifique puisqu'il doit posséder la chaîne enzymatique nécessaire à la synthèse du composé. Dans ce cas, les volumes sont restreints et la culture pure est de vigueur. L'asepsie est évidemment essentielle. On parle alors de produits à forte valeur ajoutée et à faible volume. Les fermenteurs varient peu dans leur conception et de nouveaux designs sont moins recherchés. Très peu de chercheurs québécois s'intéressent à cette deuxième catégorie de produits et de procédés.

Comme nous l'avons vu, la majorité des universités du Québec s'intéressent aux deux premières catégories alors que l'Institut Armand-Frappier et certaines entreprises pharmaceutiques s'intéressent particulièrement à la troisième.

Les membres de la mission sur la technologie des fermentations proposent donc ci-dessous deux grands types d'intervention: le premier serait relié au secteur de la chimie fine et des produits de la santé, le second à la valorisation de la biomasse.

## 5.2 L'installations de mise à l'échelle dans le domaine de la chimie fine et des produits de la santé

L'analyse des activités de recherche dans ces domaines indique que la région de Montréal regroupe la majorité des chercheurs et des institutions intéressés par ces problèmes. De plus, c'est aussi dans cette région que se sont concentrées les entreprises du secteur pharmaceutique et chimique. Les interventions du Québec dans ce domaine devraient donc se faire dans cette région.

Par ailleurs, l'implantation à Montréal de l'Institut de biotechnologies du Conseil national de recherches ajoute plus de poids à notre intervention. En effet, bien que l'on ne sache toujours pas quels sont les objectifs que cet institut va se donner, nous savons qu'il sera doté d'installations pilotes importantes dans les secteurs qui nous intéressent ici, soit la chimie fine, les vaccins humains et vétérinaires et les cultures de cellules végétales et animales. La coordination des interventions devra être totale pour éviter des investissements aussi bien coûteux qu'inutiles.

### 5.2.1 La mise en place d'installations pilotes dans le domaine de la biosynthèse chimique et soutien des activités de R-D en génie biochimique

Les activités regroupées sous ce thème comprennent le développement de procédés et de produits, la mise au point de procédés de cultures pures, le développement de bioréacteur et l'optimisation des procédés, la mise au point de bio-procédés non conventionnels, le développement des technologies d'immobilisation des cellules et des enzymes, l'optimisation des procédés d'extraction et de recouvrement des produits.

Toutes ces activités font d'abord appel aux ressources du génie biochimique et sont d'une importance capitale si le Québec veut développer une expertise dans le domaine des fermentations. Elles ouvrent de plus toute une gamme de possibilités au niveau du développement d'équipements et d'instruments de contrôle reliés à ces procédés. C'est d'ailleurs là un domaine identifié dans le rapport du groupe de travail interministériel chargé de définir des axes de développement des bioindustries au Québec.

Bien que ce genre d'activités se poursuit au sein de plusieurs équipes de recherche universitaire, les membres du groupe condidèrent que c'est au département de génie chimique de l'Ecole Polytechnique et au département de génie chimique de l'Université McGill que devraient se concentrer nos efforts. A cet effet, rappelons que c'est à ce dernier endroit que fut accréditée une UFTM en génie des procédés et des fermentations.

A l'heure actuelle, ces groupes de chercheurs travaillent à des projets nécessitant des installations pilotes. Celles-ci devraient comporter des équipements de fermentations stériles de capacité pouvant atteindre 1 500 litres et des bioréacteurs à cellules immobilisées, chacun muni des organes de contrôle et d'un micro-ordinateur permettant l'acquisition automatique des données et l'opération optimale des procédés. Il faudrait également fournir les équipements nécessaires à la purification et à l'extraction des produits.

### 5.2.2 La mise en place d'installations pilotes dans le domaine biomédical

Il s'agit ici encore d'un domaine où le Québec possède une expertise importante. Nous l'avons dit déjà, une grande partie de l'industrie pharmaceutique canadienne est au Québec. Le Québec dispose aussi de centres universitaires spécialisés dans la production de produits biologiques, notamment les vaccins humains et vétérinaires, certaines enzymes utiles en biologie moléculaire et des cellules animales ou humaines utilisées dans la fabrication d'antisérums polyclonaux ou monoclonaux. L'Institut Armand-Frappier fait à cet égard figure de pionnier.

L'Institut se propose d'intensifier son programme de R-D de façon à renforcer son expertise dans la production de vaccins bactériens cellulaires et acellulaires. En effet, cette technologie de culture cellulaire en fermenteur permet d'accroître les rendements, assure une plus grande reproductibilité des procédés et réduit les coûts de production et du contrôle de la qualité des produits. Dans ce cas, les fermenteurs de petite taille (250 litres) sont suffisants.

Ici encore, la mise en place de structures permettant la mise à l'échelle de certains procédés s'impose. A cet égard, une proposition vise à construire un édifice de 525 mètres$^2$ sur les terrains de l'IAF. Le tiers de l'édifice constituerait l'aire de production et serait dotée de deux fermenteurs autostérilisables de 250 litres, dont l'un serait réservé à la production de vaccins bactériens humains (coqueluche et diphtérie), alors que l'autre servirait à la production de vaccins vétérinaires (brucellose bovine et pleuropneumonie porcine).

Un deuxième tiers de l'édifice serait réservé aux accessoires périphériques nécessaires à la centrifugation, l'extraction, l'évaporation, la purification et la caractérisation des produits de fermentation de même qu'à la laverie et à la stérilisation.

Le dernier tiers de l'édifice constituerait un laboratoire de recherche et d'enseignement disposant de trois à cinq fermenteurs de petite taille avec contrôle et enregistrement. Ils serviraient en outre à la culture des cellules, à la mise au point de nouveaux procédés ou à l'amélioration de procédés existants.

Enfin, la production de certains vaccins exige des niveaux de confinement élevés. Un laboratoire séparé de 50 mètres$^2$ de superficie devrait être ajouté aux facilités premières ci-dessus.

## 5.3 L'installation de mise à l'échelle dans les domaines de la valorisation de biomasse et de la dépollution

De façon générale, lorsqu'on parle d'appliquer les techniques de fermentation à la valorisation de la biomasse en vue d'obtenir des produits chimiques, alimentaires ou énergétiques, on pense au traitement de quantités importantes de matières premières et à une valeur ajoutée plus ou moins faible; cette situation est encore plus vraie dans le cas de la dépollution.

Par ailleurs, lorsqu'on parle d'installations de mise à l'échelle des procédés, on se pose immédiatement la question suivante: quel sera le procédé qui, le premier, nécessitera une mise à l'échelle? et le deuxième? etc. A très court terme, on peut peut-être répondre à cette question, mais on ne peut certes pas y répondre à moyen ou long terme.

Dans ce contexte, il est donc très important d'envisager des installations-pilotes aussi flexibles et versatiles que possible, qui permettront la mise à l'échelle, concouramment ou en séquence, de plusieurs types de procédés. Ainsi plusieurs genres d'installation peuvent-ils alors être envisagés:

1. Plusieurs installations consacrées et construites au fur et à mesure que surgissent les projets ou les besoins. Cette solution a l'avantage de reporter la décision, d'échelonner les investissements dans le temps et sur le territoire, et peut-être de minimiser les risques d'erreur, un procédé étant associé à une installation pilote particulière.

   Par ailleurs, les désavantages de cette approche sont:

   - les délais dans la mise en place d'un pilote (choix du terrain, construction des bâtiments, etc.);

   - la difficulté de former un noyau de chercheurs et d'ingénieurs permanents et compétents au niveau de la mise à l'échelle des procédés;

   - la difficulté d'utiliser les installations une fois le projet terminé.

2. Une installation centralisée complète, équipée de tous les services requis et d'une batterie de bioréacteurs et d'équipements auxiliaires. L'avantage d'une telle solution serait de permettre la mise à l'échelle rapide d'à peu près n'importe quel procédé de fermentation à partir d'à peu près n'importe quelle matière première.

Les désavantages d'une telle approche sont:

- des investissements initiaux élevés:

- la non-utilisation sur une longue période de temps, sinon à jamais, de plusieurs des équipements (pas de projet justifiant leur utilisation ou équipement désuet après quelques années);

- les possibilités limitées de développer de nouveaux équipements ou bioréacteurs (on utilisera ceux en place).

Entre ces deux extrêmes, il est possible d'envisager un moyen terme qui combine les avantages de l'une ou l'autre approche, tout en minimisant les désavantages.

On peut ainsi penser à une installation pilote centralisée, munie de tous les services requis, disposant de halls d'essais raisonnables et pouvant accueillir deux ou trois projets pilotes simultanément; au niveau des équipements, on devrait y retrouver certaines facilités d'entreposage et de préparation des matières premières, ainsi que les principaux équipements permettant la récupération des produits après fermentation. Quant aux bioréacteurs eux-mêmes, il ne devrait y en avoir que fort peu au départ (sauf évidemment les fermenteurs d'inoculation); ils devraient plutôt être conçus, construits, et/ou achetés en fonction des besoins et des projets qui mériteront d'aller en pilotage. Des fonds adéquats devront évidemment être prévus à cette fin.

Par ailleurs, il serait sage de prévoir l'opération, par ce centre de pilotage, de quelques unités mobiles de fermentation. En effet, dans bien des cas, il sera souhaitable, sinon nécessaire, de se rendre sur place, (aux sources mêmes de pollution, par exemple) pour pouvoir mener certains travaux expérimentaux et recueillir les données nécessaires à une mise à l'échelle.

Ces unités mobiles pourraient même éventuellement être prêtées ou louées à des firmes de génie-conseil, dans le cadre d'essais préliminaires à des implantations en vraie grandeur, facilitant ainsi davantage le transfert de technologie des laboratoires à l'industrie.

On trouvera à la figure 1 un schéma préliminaire de ce que pourrait être ce centre de pilotage en fermentation.

Section I: On retrouve dans cette section les laboratoires de soutien (microbiologie, analyse chimique, inoculation, microscopie) ainsi qu'une chambre froide, un magasin de pièces et un mini-atelier; à l'étage on pourrait situer les bureaux du personnel scientifique et administratif.

Section II: Installation de pilotage en fermentation aérobie-anaérobie

- Espace réservé à la préparation et à l'entreposage des matières premières; on devrait retrouver ici quelques équipements essentiels tels que: broyeuse-déchiqueteuse, tamis, séparateurs, décanteurs, etc.; évidemment, on devra aussi prévoir différentes facilités d'entreposage.

- Espace réservé aux bioréacteurs qui devraient être construits et installés selon les besoins.

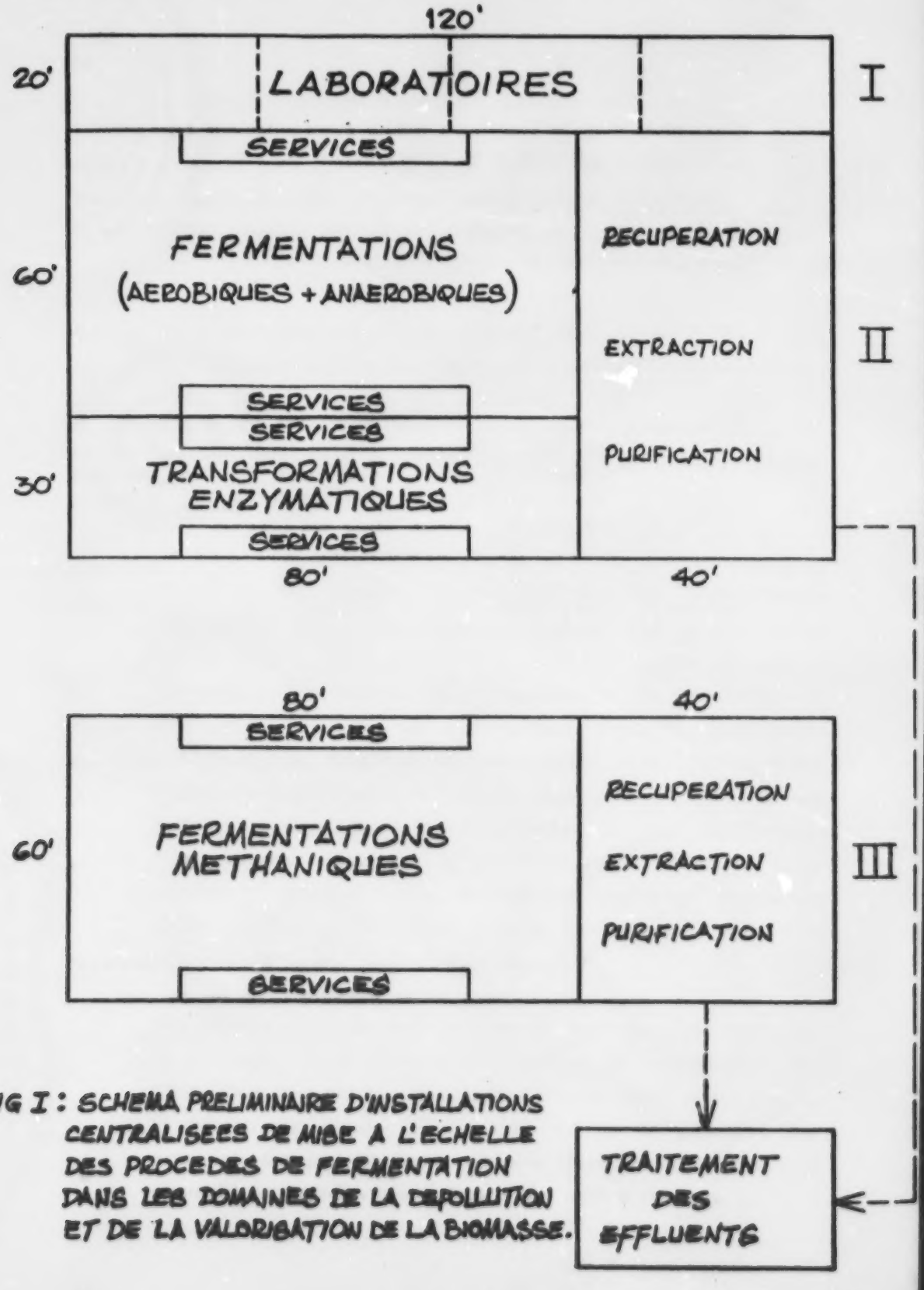



FIG I : SCHEMA PRELIMINAIRE D'INSTALLATIONS CENTRALISEES DE MISE A L'ECHELLE DES PROCEDES DE FERMENTATION DANS LES DOMAINES DE LA DEPOLLUTION ET DE LA VALORISATION DE LA BIOMASSE.

- Espace réservé à la récupération de produits après fermentation; certains équipements devraient ici aussi être prévus, notamment des colonnes à distiller et à fractionner, des dispositifs permettant l'osmose inverse, l'ultrafiltration, le filtre-presse et des centrifugeuses.

- Espace réservé aux traitements enzymatiques.

Section III: Installation de pilotage en fermentation méthanique (bâtiment séparé des autres)

- Préparation et entreposage des matières; les matières premières qui seront traitées dans la section III (lisiers, eaux usées, etc.) seront différentes de celles traitées dans la section II; elles requerront par conséquent des facilités d'entreposage et de préparation distinctes.

- Espace réservé aux bioréacteurs (digesteurs) qui devraient être construits et installés selon les besoins.

- Espace réservé à la récupération des produits après digestion; on devrait aussi prévoir ici certains équipements permettant de traiter les effluents des digesteurs de façon à compléter le procédé de dépollution; en effet, la digestion seule ne permet pas toujours d'arriver à une complète dépollution.

Enfin, les sections II et III devraient être pourvues de ponts roulants, de grandes portes permmettant l'accès des camions aux deux extrémités, ainsi que de tous les services requis tels que: l'électricité (différents voltages), l'eau chaude l'eau froide, la vapeur, le drainage, la ventilation et/ou la climatisation, les facilités de nettoyage et de stérilisation.

Un tel centre de pilotage assurerait un maximum de flexibilité, permettrait la formation des chercheurs, ingénieurs et techniciens, serait évidemment ouvert au industriels aussi bien qu'aux ingénieurs-conseils et favoriserait ainsi les communications et le transfert technologique entre le milieu industriel et le milieu de la recherche. Son coût d'implantation devrait être raisonnable et son budget d'opération maintenu à un niveau aussi bas que possible si on prend soin de ne maintenir en place qu'une équipe restreinte dans les périodes sans projet en cours de pilotage. Toutefois, des mécanismes de financement devront être prévus si on veut effectivement encourager des projets de mise à l'échelle dans le domaine des fermentations. Par ailleurs, la participation financière d'un industriel, même si elle ne représente qu'un faible pourcentage du coût total d'un projet de pilotage, devrait toujours être recherchée; c'est là en effet la meilleure garantie qu'un tel projet passera à l'étape industrielle si les résultats s'avèrent positifs au niveau pilotage.

## 5.4 Un programme d'aide à la R-D et à la formation dans le domaine des procédés de fermentation

Tout comme le programme gouvernemental - A l'heure des biotechnologies - le présent rapport conclut que la recherche québécoise en matière de procédés de fermentation n'est pas aussi importante que nous le souhaiterions. Or, nous l'avons vu déjà, la technologie des fermentations représente un maillon crucial en matière de biotechnologies et de bioindustries. Il convient donc de développer de façon accélérée la recherche dans ce secteur. En procédant ainsi, le Québec pourra multiplier les occasions de mettre en route des projets pilotes qui seront susceptibles de se transformer en applications industrielles.

L'importance de soutenir les activités de recherche et de développement ressort davantage si l'on examine le nombre de spécialistes dont dispose actuellement le Québec. Au total, il s'agit d'un groupe d'une centaine de personnes. C'est bien peu compte tenu du défi à relever. Dans ces conditions, l'impact majeur du soutien à des activités de R-D réside dans la formation de jeunes chercheurs dans ces disciplines.

La mission sur la technologie des fermentations propose donc la mise sur pied d'un programme d'aide à la R-D dans le domaine du génie des procédés et des fermentations.

Ce programme d'aide comprend le support à la recherche et un programme de bourse pour que les meilleurs étudiants aient la possibilité de poursuivre leurs travaux de recherche chez nous ou à l'étranger.

A cet effet, un budget annuel de 1M$ devrait être affecté à ce programme au cours des trois prochaines années. La mission suggère en outre les trois sous-programmes suivants:

| | | |
|---|---|---|
| A- | Subventions à des équipes de recherche dans le secteur des procédés de fermentation (4 x 200 000 $) | 800 000 $ |
| B- | Bourses de formation aux niveaux de la maîtrise et du doctorat (10 x 10 000 $) | 100 000 $ |
| C- | Bourses d'études post-doctorales (5 x 20 000 $) | 100 000 $ |
| | Total annuel: | 1 000 000 $ |

Ce programme pourrait être mis en place par le ministère de la Science et de la Technologie en collaboration avec le Fonds FCAR.

# CHAPITRE 6 SOMMAIRE ET RECOMMANDATIONS

Nous avons décrit les grands champs d'intervention où les procédés de fermentation auront un impact significatif. Ce rapport présente la recherche québécoise dans ce domaine et propose des voies pour développer les projets qui sont déjà au stade du pilotage.

Il faut convenir que la création d'une usine-pilote en fermentation est attrayante, notamment pour des chercheurs universitaires qui en ont été privés jusqu'à maintenant. Néanmoins, le groupe de travail n'a pas retenu cette hypothèse. Parmi les raisons qui ont justifié cette position, il faut retenir les suivantes:

1) La difficulté de concilier les objectifs qui président à la mise à l'échelle de procédés dans les secteurs de la chimie fine, des produits de la santé ou de la valorisation de la biomasse. Si les deux premiers aspects se rejoignent, le troisième apparaît, quant à lui, plus difficile à concilier;

2) La répartition géographique des chercheurs soulève aussi de grands problèmes. En effet, le secteur de la chimie fine et des produits de la santé est concentré dans la région de Montréal, alors que la recherche sur la valorisation de la biomasse est concentrée dans la région de Québec;

3) Une usine-pilote unique représente des immobilisations importantes pour assurer la polyvalence. De plus, son budget d'opération peut être important alors que ses activités de R-D pourront être sensiblement réduites à certaines périodes de l'année.

Dans ce domaine, la situation a évolué rapidement depuis quelques mois. Ainsi, par exemple, l'annonce récente de la création d'un Institut national de biotechnologie à Montréal modifie-t-elle de façon significative notre approche de ce problème.

En effet, cet Institut sera doté d'installations pilotes importantes, pouvant répondre à la fois aux besoins de la recherche et à ceux de la production. Bien que nous ne sachions pas actuellement le type d'installations pilotes qui sont planifiées, elles pourraient répondre à certains des besoins exprimés dans ce document, notamment dans les secteurs de la chimie fine et des produits de la santé. Ces deux facettes des biotechnologies font en effet partie des objectifs que poursuivrait l'Institut.

L'établissement, à Montréal, de ce laboratoire du Conseil national de recherches incite à la concertation de façon à éviter de doubler inutilement les projets dans ce domaine dans la région montréalaise.

Cependant, comme cet Institut ne sera pas opérationnel avant 1986, des gestes concrets devront être posés dans les plus brefs délais pour s'assurer que le Québec développe de façon harmonieuse ce secteur de R-D biotechnologie.

A cet égard, les membres de la mission de concertation formulent au ministre de la Science et de la Technologie les recommandations suivantes:

Recommandation 1:

Mettre sur pied un programme de soutien à la recherche et au développement dans le domaine du génie des procédés et des fermentations. Ce programme devrait supporter autant la recherche que la formation de spécialistes dans ce domaine.

Recommandation 2:

Mettre à la disposition des chercheurs québécois des outils leur permettant de procéder à la mise à l'échelle de projets dont l'étape du laboratoire est complétée.

Recommandation 3:

Procéder à l'implantation d'installations pilotes dans la région de Montréal en privilégiant le développement du génie des procédés et des fermentations dans le domaine des produits chimiques et le développement d'équipements de pointe ainsi que dans le domaine des produits de la santé.

Recommandation 4:

Procéder à l'implantation d'installations pilotes dans la région de Québec en privilégiant le domaine de la valorisation de la biomasse.

Recommandation 5:

Solliciter des organismes intéressés des propositions quant aux besoins et aux coûts de réalisation de ces projets.

Recommandation 6:

Déterminer, avec l'Institut national de biotechnologie du CNR, des voies de coopération et de concertation pour ne pas doubler inutilement les installations pilotes, notamment dans la région de Montréal.

ANNEXE 1

**Liste des membres de la mission sur**

**la technologie des fermentations**

| | |
|---|---|
| ROULEAU, Denis | Président de la mission<br>Professeur<br>Département de génie chimique<br>Ecole Polytechnique |
| BISAILLON, Jean-Guy | Professeur<br>Institut Armand-Frappier |
| DESILETS, Pierre | Chef de groupe, procédés industriels<br>Centre de recherche industrielle du Québec |
| VAN GHELUWE, Georges | Directeur de la recherche<br>La Brasserie Molson du Canada Ltée |
| VÉZINA, Claude | Directeur adjoint<br>Institut Armand-Frappier |
| VOLESKY, Bohumil | Professeur<br>Département de génie chimique<br>Université McGill |
| LAGACÉ, Georges | Secrétaire de la mission<br>Analyste-conseil<br>Secrétariat à la science et à la technologie |

| INSTITUTION | EQUIPEMENT — FERMENTATION | EQUIPEMENT — APPAREILLAGE ANALYTIQUE | SUJETS | RESSOURCES HUMAINES |
|---|---|---|---|---|
| AYERST, McKENNA ET HARRISSON | — FERMENTEURS : C : 20 L<br>2 x 200 L<br>1 x 140 L<br>AVEC CONTROLES ET ACCESSOIRES<br>— PLUSIEURS PETITS FERMENTATEURS | — APPAREILLAGE COURANT POUR LA PRODUCTION D'ANTIBIOTIQUE | — MISE AU POINT ET PRODUCTION D'ANTIBIOTIQUES | |
| BRASSERIE MOLSON | — FERMENTEURS : — 2 x 20 L AVEC CONTROLES ET ACCESSOIRES<br>— 1 GRANDEUR SUPPLEMENTAIRE DE 20 L | | | |
| CENTRE DE RECHERCHE EN NUTRITION UNIVERSITE LAVAL | — FERMENTEURS : 20 x 2 L<br>1 x 2000 L<br>— BASSINS CULTURE D'ALGUES : 10 DE 200 A 2000 L<br>3 DE 7 000 L<br>— INSTALLATION PILOTE DE 15 000 L/J<br>— 2 SYSTEMES DE FLOCULATION - DISSOLUTION | — L'APPAREILLAGE EST PRETYPE DES CELUI DE LA SECTION DES VIANDES | — OPTIMISATION TECHNIQUE DES EFFLUENTS LIQUIDES PAR CULTURES D'ALGUES UNICELLULAIRES<br>— PURIFICATION ARTISANALE DU LIQUIDE DE TROIS CUVES D'UNE CULTURE D'ALGUES<br>— MELANGES SYNERGIQUES POUR FINS ALIMENTAIRES | — 6 CHERCHEURS, RELEVANT TOUS DU DEPARTEMENT DES VIVRES |
| CENTRE DE RECHERCHE INDUSTRIELLE DU QUEBEC | — FERMENTEURS DE 2-4-7-50 LITRES<br>— AUTOCLAVE, INCUBATEUR CHAMBRES FROIDE, STERILE, ET A TEMPERATURE CONTROLEE<br>— STERILISATEUR<br>— CULTURE DE CELLULES | — GC, SPECTROPHOTOMETRE, Ph SONIQUE, $O_2$ DISSOUT, MICROSCOPE, CENTRIFUGEUSE REFRI<br>— ESTIMATEUR DE DEAL<br>— DOSAGE DES PROTEINES | — DIGESTION ANAEROBIE - LISIER PORC (20 LITRES ET 20 m³)<br>— FERMENTATION DU LACTOSERUM<br>— PAM - HYDROLYSAT TORULE<br>- FERMENTATION ACIDE LACTIQUE<br>— HYDROLYSAT PROTEINE CELLULOSIQUE - ETHANOL<br>- BUTANEDIOL (A VENIR) | — 3 ING. CHIMISTES (PROCEDES)<br>— 1 Ph D FERMENTATION (LACTOSERUM) 1990 - 96<br>— 1 Ph D FERMENTATION (LISIER, CHIMIE) 1990 - 96<br>— 1 Ph D FERMENTATION (CHIMIE) 1990 - 96<br>— 3 TECHNICIENS |
| ECO-RECHERCHE INC. | — 4 FERMENTEURS DE 14 L<br>— AGITATEUR MECANIQUE, STERILISATEUR<br>— CHAMBRE CHAUDE/FROIDE<br>— CULTURE DE CELLULES<br>— LOCAL POUR FERMENTEUR PILOTE | — HPLC, GC, SPECTROPHOTOMETRE, ETC | — TRAITEMENT BIOLOGIQUE/EAUX USEES<br>— VALORISATION CHIMIQUE ET BIOLOGIQUE/PATE ET PAPIER | — 1 MICROBIOLOGISTE<br>— 1 ING. BIOCHIMISTE<br>— 1 ANAL. CHIMISTE<br>— 1 TECHNICIEN (ANALYSE) |
| ECOLE POLYTECHNIQUE | — FERMENTEUR 1 x 20 L<br>— CONTROLEURS DE Ph, TEMPERATURE, $O_2$ ET SYSTEME ANTI-MOUSSE<br>— FERMENTEUR THERMAISE DE 5 L AVEC CELLULES IMMOBILISEES | — APPAREILLAGE DE BASE POUR ANALYSER LES PRODUITS DE LA FERMENTATION | — FERMENTATION DES LIQUIDES DE SULFITE<br>— FERMENTATION DES BOUES ACTIVEES<br>— PROJETS GRADUANT AVEC PAPRICAN | — 4 PROFESSEURS<br>— 2 ETUDIANTS Ph D<br>— 2 ETUDIANTS M Sc A |
| GENIE CHIMIQUE (LAVAL) | — FERMENTEURS CONTINUS 8 ET 14 L<br>— 2 DIGESTEURS ANAEROBIES - 40 L<br>— 6 BIOREACTEURS - 2 L<br>— 4 PHOTOBIOREACTEURS - TOTAL 200 L<br>— 3 STERILISATEURS, BANCS STERILE<br>— REFRIGERATEUR REFRIGERE - 2 x 100 L<br>— CHAMBRE FROIDE - TEMPERATURE CONTROLEE | — ANALYSEUR DE GAZ ($H_2$, $P_2$, MICROSCOPE, SPECTROPHOTOMETRE, GC, TITRATEUR CHROMATOGRAPHE EN PHASE LIQUIDE ET A GAZ, PERMEAMETRE, PHOTOMETRE, CENTRIFUGEUSE, ETC | — FERMENTATION - HYDROLYSAT DE TORULE<br>— CONVERSION METHANIQUE DU $CO_2$ EN $CH_4$<br>— BIOFILMS<br>— CINETIQUE DE LA FERMENTATION | — 4 CHERCHEURS<br>— 2 ETUDIANTS - Ph D<br>— 2 ETUDIANTS - M Sc<br>— 1 POST-Doc |
| INSTITUT ARMAND-FRAPPIER | — FERMENTEURS : 2 x 10 L AVEC CONTROLES<br>1 x 20 L AVEC CONTROLES<br>1 x 200 L AVEC CONTROLES<br>— ENREGISTREURS, CENTRIFUGEUSES EN CONTINU<br>CONCENTRATEUR DE RAMONAGEANTS<br>— FILTRE PRESSE, RESERVOIR AVEC AGITATION MAGNETIQUE | — TOUS LES CONTROLES DEJA MENTES AVEC LES FERMENTEURS<br>— APPAREILLAGE ANALYTIQUE COURAMMENT UTILISE EN FERMENTATION<br>— Ph, $O_2$, ETC | — MISE AU POINT ET PRODUCTION DE VACCINS<br>— BIODEGRADATION DE LA LIGNOCELLULOSE<br>— PROTEINES D'ORGANISMES THERMOPHILES | — 5 CHERCHEURS (Ph D)<br>— 4 TECHNICIENS |
| INSTITUT CANADIEN DE RECHERCHES SUR LES PATES ET PAPIER PAPRICAN | — FERMENTEUR 1 x 10 L AVEC CONTROLES<br>— ULTRA CENTRIFUGEUSE ET CENTRIFUGEUSE | — HPLC (AVEC MICROPROCESSEUR)<br>— ANALYSEUR D'AZOTE AMINES<br>— COMPTEUR D'ISOTOPES RADIOACTIFS | — ENZYMES CELLULOLYTIQUES<br>— MODIFICATIONS BIOLOGIQUES DE PATES A PAPIER<br>— BIODEGRADATION DES EAUX DE LESSIVE KRAFT<br>— MUTANTS MODIFIES/ANALYTIQUES<br>— CLONAGE DE GENES<br>— CELLULASE | — 4 CHERCHEURS<br>— 4 TECHNICIENS<br>— 2 ETUDIANTS M Sc (UNIVERSITE MONTREAL)<br>— 2 ETUDIANTS Ph D (UNIVERSITE MONTREAL)<br>— 2 ETUDIANTS Ph D (ECOLE POLYTECHNIQUE) |
| SCIENCE ET TECHNOLOGIE DES ALIMENTS (VIVRES) UNIVERSITE LAVAL | — FERMENTEURS : 3 x 5 L<br>— AUTOCLAVE, ULTRACENTRIFUGEUSE, SPRAY DRYER<br>— PASTEURISATEUR, HOMOGENEISATEUR LYOPHILISATEUR<br>— FILTRE ROTATIF SOUS VIDE, CHAMBRES A DECHARGE<br>— LACTOSE - CENTRIFUGES<br>— CHROMATOGRAPHES<br>— STERILISATEUR | — ABSORPTION ATOMIQUE, SPECTROMETRE DE MASSE<br>— TECHNIQUES D'ION TECHNIQUES, CALORIMETRE<br>— CHROMATOGRAPHE (LIQ.)<br>— CHROMATOGRAPHES (GAZ)(2)<br>— MICROSCOPE<br>— TRANSMETRE | — LEVURE DE BOULANGERIE<br>— BIOMASSES MICROBIENNES A PARTIR DE LACTOSERUM<br>— IMMOBILISATION DE CELLULES<br>— BIOMASSE D'ALGUES UNICELLULAIRES<br>— DIGESTION ANAEROBIE DU LISIER<br>— ETUDE DES METHODES AMENEES DANS LA CHAINE ALIMENTAIRE<br>— PROTEINES DE TERRE : ENSEMENCEMENT EN PROTEINES<br>— CONSERVATION DES QUALITES VITALES PAR FERMENTATION | — 4 CHERCHEURS<br>— 1 ETUDIANT Ph D |
| UNIVERSITE McGILL GENIE BIOCHIMIQUE) | — FERMENTEURS : 8 x 15 L AVEC CONTROLES ET EQUIPEMENT AUXILIAIRE<br>— LOCAL POUR FERMENTEUR PILOTE<br>— 2 CHAMBRES A TEMPERATURE/HUMIDITE CONTROLEES<br>— 1 PETIT FERMENTEUR POUR ACQUISITION DE DONNEES ET CONTROLE DE PROCESS<br>— 1 CHAMBRE ANAEROBIOSE<br>— STERILISATEUR<br>— CENTRIFUGEUSE<br>— DISTILLATION (COLONNE)<br>— INCUBATEUR | — 3 GC<br>— HPLC<br>— 1 IR, UV-VIS SPECTROPHOTOMETRE<br>— ABSORPTION ATOMIQUE<br>— $O_2$ DISSOUT ET CALORIM<br>— CARBONE TOTAL, ORGANIQUE ET INORGANIQUE<br>— MICROSCOPE AVEC CAMERA<br>— TENSIOMETRE | — FERMENTATION DE BIOMASSE RENOUVELABLE ET DE DECHETS AGRICOLES<br>— SYNTHESE DE : METHANE - BUTANOL - ETHANOL - HYDROGENE<br>— RECONDITIONNEMENT DES PRODUITS DE FERMENTATION<br>— SIMULATIONS DE FERMENTATION SUR ORDINATEUR<br>— OPTIMISATION DE PROCESS DE FERMENTATION<br>— DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX EQUIPEMENTS DE FERMENTATION<br>— ETUDE DE PROCESSUS MICROBIC<br>— MODIFICATION DE MICRO-ORGANISMES<br>— BIOPOLYMERES | — GENIE BIOCHIMIQUE<br>— 1 CHERCHEUR<br>— 8 ETUDIANTS (M Sc)<br>— 6 ETUDIANTS (M Sc)<br>— 2 ASSISTANTS DE RECHERCHE<br>— 1 TECHNICIENS<br>— GROUPE DE RECHERCHE EN BIOTECHNOLOGIE (CENTRALE AVEC MICROBIOLOGIE)<br>— ARTIFICIAL CELL (GRAND CENTRE (MICROBIOLOGIE CENTRE APPLICATIONS) |
| UNIVERSITE DE SHERBROOKE | — FERMENTEURS : 1 x 15 AVEC CONTROLE ET EQUIPEMENT AUXILIAIRE<br>1 x 20 L AVEC EQUIPEMENT STANDARD | | — AUCUN PROJET EN COURS | |
| | | | | |
| | | | | |

# LES BANQUES DE SOUCHES

Rapport de la mission ad hoc
sur l'opportunité et les conditions
de création d'une banque de souches

# TABLE DE MATIÈRES


Chapitre I: Introduction 1

1.1 Perspectives et contexte du rapport
1.2 Le mandat de la mission
1.3 Les travaux de la mission

Chapitre II Banques et collections de souches dans le monde 5

2.1 Qu'est-ce qu'une collection de cultures
2.2 Le concept de collection intégrée
2.3 Le concept de collection spécialisée
2.4 Le concept de regroupement de collections
2.5 Les grandes collections mondiales

Chapitre III Les micro-organismes: l'outil essentiel des biotechnologies 11

3.1 Les virus
3.2 Les bactéries
3.3 Les champignons
3.4 Les algues
3.5 Les cellules végétales
3.6 Les cellules animales

Chapitre VI Les collections de micro-organismes et de cultures de cellules au Québec 17

| | | |
|---|---|---|
| Chapitre V | Nécessité de supporter des collections de culture d'intérêt biotechnologique | 23 |
| 5.1 | Banque centrale ou réseau de collections | |
| 5.2 | Lieux d'implantation | |
| 5.3 | Modalités et coûts | |
| 5.3.1 | Budget | |
| 5.3.2 | Pour un comité permanent | |
| 5.3.3 | Le mandat du comité | |
| Chapitre VI | Les mesures de biosécurité | 31 |
| Chapitre VII | Sommaire des recommandations | 33 |
| Annexe 1 | Liste des membres de la mission ad hoc sur l'opportunité et les conditions d'implantation d'une banque de souches | 35 |
| Annexe 2 | Libellé du premier questionnaire | 37 |
| Annexe 3 | Analyse des réponses fournies au premier questionnaire | 39 |
| Annexe 4 | Libellé du deuxième questionnaire | 45 |

# CHAPITRE I Introduction

## 1.1 Perspectives et contexte de l'intervention

Dans la mise en oeuvre de son programme d'intervention pour le développement de la recherche en biotechnologies, le gouvernement du Québec reconnaissait que trois objectifs primordiaux devaient être poursuivis pour permettre au Québec de se tailler une place de choix dans ce domaine: développer les ressources humaines, faciliter le transfert des connaissances du laboratoire vers l'industrie et mobiliser des moyens financiers suffisants.

La réalisation de ces objectifs s'appuie sur une cohorte de mesures visant tour à tour chacun de ces objectifs. Toutefois, conscient que certaines facettes des biotechnologies échappent à une politique d'ensemble et font davantage appel à l'expertise et à l'expérience de spécialistes, le programme gouvernemental - A l'heure des biotechnologies - proposait déjà dans sa version préliminaire, de consultation, la mise sur pied de groupes de travail - ou de missions - chargés de faire des recommandations sur certaines questions relatives au développement biotechnologique du Québec. Cinq de ces groupes ont été mis sur pied avec mandat d'étudier les questions suivantes:

1) la technologie des fermentations;

2) l'opportunité et les conditions de création d'une banque de souches;

3) la propriété industrielle;

4) la biosécurité;

5) la formation en biotechnologies.

Le présent rapport traite de façon plus particulière de l'opportunité et des conditions d'implantation d'une banque de souches.

## 1.2 Le mandat de mission

De façon plus particulière, le mandat confié aux membres de la mission (la liste des membres figure à l'annexe 1 du présent rapport) par le ministre délégué à la Science et à la Technologie le 22 mars 1982 comportait les éléments suivants:

a) évaluer l'opportunité de mettre en place une banque de souches pour les besoins des biotechnologies. Il existe déjà, au Québec, des banques de souches qui répondent aux besoins des universités et des industries. De même certaines banques de souches, notamment aux États-Unis, fournissent, contre rémunération, des souches diverses répondant aux besoins de la recherche et de l'industrie. Compte tenu des difficultés de financement et de la remise en question de l'existence de certaines banques de souches européennes, le groupe de travail devra évaluer de façon exhaustive les banques de souches existantes et leur coût actuel de fonctionnement;

b) si l'étude des besoins justifie la mise en place d'une telle banque, faire des recommandations portant sur les éléments suivants:
   1) la nature de cette banque: s'agit-il de mettre en place une banque centrale ou plusieurs banques décentralisées, par rapport aux besoins de la recherche ou encore de la production?
   2) le lieu d'implantation: s'agit-il d'installer cette banque ou ces banques dans le milieu universitaire, industriel ou gouvernemental?
   3) les modalités et les coûts de fonctionnement: évaluer les besoins en ressources humaines et les coûts d'opération;

4) définir les règles de conduite au chapitre de la biosécurité, du transport et de la conservation des souches de micro-organismes, de levures, etc.

## 1.3 Les travaux de la mission

Les membres de la mission siégeaient tous à titre personnel; leurs recommandations n'impliquent donc aucunement les institutions auxquelles ils sont rattachés.

Les membres se sont réunis en quatre occasions afin de discuter des différents points du mandat. Au cours de leurs travaux, ils ont transmis deux questionnaires à plus d'une centaine de chercheurs québécois oeuvrant en milieu universitaire et industriel dans le domaine des biotechnologies. On retrouvera d'ailleurs aux annexes 2, 3 et 4 le libellé de ces questionnaires ainsi qu'une analyse des réponses reçues.

De plus, dans le cours de leurs travaux, le président et le secrétaire de la mission ont rencontré le docteur Stanley M. Martin, du Conseil national de recherche du Canada, spécialiste des collections de cultures et ancien président de la Fédération mondiale des collections de cultures.

A la suite de l'analyse qu'ils ont effectuée les membres de la mission proposent ci-dessous quelques recommandations qui devraient favoriser le maintien et le développement au Québec de collections de cultures d'intérêt biotechnologique.

## CHAPITRE II Les banques et les collections de souches dans le monde

### 2.1 Qu'est-ce qu'une collection de cultures

Répandues dans le monde entier et certaines existantes depuis plus d'un siècle, les collections de cultures, souvent appelées banques de souches ou banques de matériel génétique, jouent un rôle fort important dans le domaine de la recherche biotechnologique, de la plus fondamentale à la plus appliquée.

A cet égard, elles sont notamment responsables:

a) de la conservation d'organismes utiles à l'enseignement et à la recherche ou nécessaires à certaines applications bioindustrielles;
b) de la caractérisation des propriétés morphologiques, biologiques et biochimiques de ces organismes;
c) de l'identification d'organismes récemment isolés et de leur comparaison avec des souches bien identifiées;
d) de la mise à la disposition de la communauté scientifique nationale ou internationale de ces souches, contre rémunération ou non. De plus, dans certains cas, les collections de cultures sont des lieux privilégiés pour améliorer les conditions de préservation de tout ce patrimoine génétique.

Les banques de souches peuvent aussi être les dépositaires des micro-organismes pour lesquels des brevets sont demandés, puisque plusieurs législations en exigent le dépôt dans des collections reconnues avant d'émettre le brevet d'invention. Dans ce cas cependant, ces organismes ne sont pas nécessairement distribués à tous ceux qui en font la demande car le déposant en conserve le droit d'usage exclusif.

Les collections de cultures sont avant tout des lieux où des individus et des organismes conservent plusieurs espèces de spécimens biologiques. L'équipement et l'espace nécessaires à la préservation de ces organismes peuvent être de dimension réduite: c'est notamment le cas pour la conservation des bactéries ou des virus. Par ailleurs, la conservation de nouvelles lignées végétales exige des installations beaucoup plus complexes, semblables à celles que l'on retrouve en serre. En effet, certains organismes peuvent facilement être lyophilisés, i.e. déshydratés par sublimation à partir de l'état congelé, et conservés dans des ampoules scellées pendant plusieurs années sans perdre leurs propriétés. Par contre, d'autres organismes, notamment certains champignons, demandent dans l'état actuel des connaissances d'être constamment cultivés afin de conserver leurs propriétés.

Compte tenu du nombre important de souches différentes identifiées à ce jour, -et ce nombre augmente sans cesse-, la conservation de toutes ces lignées cellulaires en une seule collection devient utopique. Ainsi, assistons-nous présentement à une spécialisation de plus en plus marquée des collections de culture. Les paragraphes ci-dessous décriront les principales tendances à cet égard.

## 2.2 Le concept de collection intégrée

Le concept de collection intégrée fait référence à une collection polyvalente qui regroupe plusieurs catégories d'organismes et peut avoir des vocations multiples. Ce sont généralement de grandes collections regroupant plusieurs milliers de micro-organismes d'espèces différentes. A titre d'exemple, nous pouvons mentionner "l'American Type Culture Collection" et le "Centraalbureau voor Schimmelcultures" où sont ainsi conservées de très nombreuses souches de bactéries, de virus, de champignons, de cellules recombinées, etc. Ces collections disposent de spécialistes dans ces différents domaines et mettent ainsi à la disposition des chercheurs intéressés des souches pures et bien caractérisées.

Les collections de cette catégorie jouissent normalement d'une grande stabilité. Leur survie est généralement assurée par des fonds pouvant provenir d'organismes internationaux, des gouvernements, d'associations scientifiques, de dons privés ou des utilisateurs eux-mêmes.

## 2.3 Le concept de collection spécialisée

Comme son nom l'indique, la collection spécialisée se préoccupe de conserver soit un seul groupe d'organismes ou soit différentes catégories d'organismes mais dans un but bien précis.

En effet, il existe plusieurs collections de cultures, d'envergure variable, qui ne contiennent qu'un seul groupe d'organismes. Mentionnons à titre d'exemple, le MIRCEN de Pahaŕa à Hawaï ou plus de 2 500 souches de Rhizobium sont conservées.

En outre, d'autres collections sont dites spécialisées par rapport au domaine d'utilité des souches conservées. Nous pouvons ainsi retrouver des collections où sont conservées plusieurs espèces d'organismes ayant un intérêt commun dans un certain domaine, notamment l'agro-alimentaire, la foresterie, ou les produits pharmaceutiques.

De toutes les collections, celles qui sont de type spécialisé sont le plus souvent très vulnérables à la destruction ou à la disparition. Elles sont généralement l'oeuvre d'un seul chercheur qui a amassé au cours de sa carrière différentes cultures présentant un certain intérêt pour ses travaux de recherche. Ordinairement, ces collections ne bénéficient pas d'un support financier clairement identifié à cette fin. Au contraire, une certaine partie des budgets de recherche obtenus par le chercheur est utilisée pour assurer le maintien d'une collection de cultures reliée à son domaine de recherche. De plus, dans bien des cas, des collections uniques dans

le monde ne sont pas reconnues à leur juste valeur car elles n'ont jamais été subventionnées à titre de collection et conséquemment n'ont pu recevoir les soins appropriés. Ainsi, lorsque les chercheurs responsables de ces collections abandonnent leurs activités de recherche, des collections importantes risquent d'être perdues.

## 2.4 Le concept de regroupement des collections

Au-delà des collections de cultures elles-mêmes, il existe certaines organisations, nationales ou internationales, s'intéressant particulièrement à toutes les questions relatives au maintien de telles collections.

Ainsi, le Centre mondial de données sur les micro-organismes de Brisbane en Australie, subventionné par l'UNESCO et le PNUE (Programme des Nations Unies pour l'environnement), met plusieurs services à la disposition des conservateurs de collections de cultures et des chercheurs. Notons principalement le "Répertoire mondial des collections de cultures de micro-organismes", dont la deuxième édition est prévue à la fin de 1982. Près de 25 000 souches appartenant à 355 collections réparties dans 55 pays seront alors cataloguées. Ce répertoire deviendra ainsi un document de référence fort apprécié des utilisateurs de cultures en leur précisant la nature des organismes déjà conservés et caractérisés tout en leur mentionnant les endroits où sont maintenues ces cultures.

D'autre part, la Fédération mondiale des collections de cultures réunit régulièrement les spécialistes mondiaux afin de discuter des problèmes inhérents au maintien des collections. De plus, cette fédération organise des cours de formation afin d'encourager l'enseignement et l'assimilation des nouvelles techniques de conservation ou de caractérisation des micro-organismes.

Finalement, notons la présence des Centres régionaux de ressources microbiologiques (MIRCENS) qui, soutenus financièrement par

l'UNESCO et le PNUE, oeuvrent principalement dans les pays en voie de développement afin de leur offrir les collections de cultures nécessaires pour la mise en valeur de leur environnement. Ces MIRCENS agissent principalement comme centres de formation et foyers de diffusion des connaissances en microbiologie, y incluant la conservation des souches, à l'intention des pays en voie de développement. On y encourage le développement de nouvelles technologies adaptées aux besoins régionaux et peu onéreuses.

## 2.5 Les grandes collections mondiales

Parmi les trois cents collections mondialement identifiées, certaines sont plus connues ou plus utilisées que d'autres. Ainsi, "L'American Type Culture Collection" (ATCC) à Rockville, Maryland, État-Unis, emploie près d'une centaine de personnes. Son budget annuel d'opérations, de l'ordre de 3 M $, permet ainsi de conserver plus de 15 000 souches différentes d'organismes appartenant à différentes catégories. L'ATCC publie régulièrement un catalogue indépendant où l'on retrouve les caractéristiques des souches conservées. Les cultures sont disponibles moyennant une faible rémunération de la part des utilisateurs.

Le "Centraalbureau voor Schimmelcultures" à Baarn aux Pays-Bas est une autre collection importante. Une cinquantaine d'employés réguliers collaborent à conserver plus de 15 000 souches de différents organismes. Là aussi, un catalogue est publié et les souches sont disponibles moyennant un léger paiement.

Finalement, le "National Collection of Type Cultures" à Londres, Grande-Bretagne, subventionné par le gouvernement, maintient près de 3 000 bactéries à usage médical et vétérinaire. Cet organisme publie un répertoire et participe en plus au "Catalogue national" auquel participe l'ensemble des collections spécialisées financées par le gouvernement.

Ce ne sont là que quelques exemples de collections de cultures. N'oublions pas que le Centre mondial des données sur les micro-organismes en a identifiés plus de trois cents.

## CHAPITRE III Les micro-organismes: l'outil essentiel des biotechnologies

Tout développement des biotechnologies présuppose la manipulation ou l'utilisation d'organismes vivants. Ceux-ci peuvent appartenir à toutes les catégories d'êtres vivants, des virus jusqu'aux cellules animales, voire humaines. Les méthodes de manipulation, de culture, de conservation et les standards de sécurité varient selon les différentes catégories d'organismes. L'importance relative de ces organismes varie également selon le champ d'application technologique.

### 3.1 Les virus

L'usage biotechnologique des collections de virus dépend de la nature des virus conservés. Il y a des virus de mammifères, d'insectes, de plantes, de bactéries ("bactériophages") etc.; dans chaque catégorie seulement certains virus et parfois même seulement certaines souches d'une espèce donnée possèdent une importance biotechnologique.

Ainsi, les souches qui servent à la préparation des vaccins contre les maladies virales ont-ils à la fois une importance biotechnologique et médicale. D'autres virus et spécialement certains bactériophages sont utilisés dans le clonage génique; vu l'essor actuel des techniques de génie génétique, beaucoup de laboratoires conservent ces virus dans leur collection. Enfin, les virus des insectes représentent un moyen efficace de lutte contre les insectes nocifs en agriculture et en foresterie.

Ces multiples applications biotechnologiques des virus justifient amplement le maintien de telles collections dans les laboratoires spécialisés.

## 3.2 Les bactéries

En général les bactéries exercent des rôles et des fonctions importantes dans la nature en inter-agissant avec les minéraux, les végétaux et les animaux y compris l'homme.

Les bactéries sont probablement les organismes qui présentent le plus vaste éventail d'utilisations biotechnologiques.

Les applications biotechnologiques actuelles et futures impliquant les bactéries se retrouvent dans tous les secteurs d'application. Mentionnons à titre d'exemple, la production de vaccins contre les maladies infectieuses de l'homme et des animaux, la production d'antibiotiques, la lutte biologique contre les insectes, la production de certains produits de l'industrie agro-alimentaire, voire le traitement des déchets industriels, urbains ou agricoles.

Il faut surtout souligner le rôle primordial joué par les bactéries dans le développement des techniques actuelles de génie génétique (e.g. insuline, interféron, etc.).

Dans le domaine du génie enzymatique, l'utilisation poussée des bactéries est liée notamment au fait qu'elles contiennent une quantité innombrable de plasmides dont les applications biotechnologiques sont à peine à leur début.

Les bactéries constituent donc un outil vivant fondamental pour le développement des biotechnologies; on ne peut donc pas surestimer l'importance d'une collection de bactéries pour la majorité des laboratoires qui travaillent dans les domaines des biotechnologies.

Parmi les bactéries, il faut distinguer les espèces filamenteuses pluricellulaires nommées actinomycètes. Organismes un peu plus complexes que les bactéries proprement dites, l'application du génie génétique et du génie enzymatique aux actinomycètes est

susceptible d'apporter des développements bioindustriels notamment dans la production des antibiotiques et au chapitre de la fixation symbiotique de l'azote (Frankia).

3.3 Les champignons

a) Les levures: Par ordre d'importance, les levures ne laissent leur place qu'aux bactéries. Tout en étant généralement unicellulaires comme ces dernières, elles se rangent cependant parmi les eucaryotes(1) avec les plantes et les animaux. Ceci indique non seulement un ensemble de propriétés insoupçonnées mais aussi une complexité cellulaire plus grande que celles des cellules bactériennes.

En biologie moléculaire fondamentale, elles représentent un outil de choix lorsqu'il s'agit d'appliquer aux cellules eucaryotes ce qui a été découvert chez les cellules procaryotes(2).

b) Les champignons saprophytes: On regroupe sous ce titre une multitude d'espèces de moisissure dont la biologie cellulaire est le plus souvent inconnue et qui sont conséquemment peu ou pas utilisées pour le moment en génie génétique. Pourtant, les moisissures représentent un potentiel biotechnologique des plus considérables. On les retrouve impliquées dans un ensemble de procédés industriels conduisant à la production d'acides organiques de grande valeur tels que les acides citrique, gluconique, fumarique, itaconique, etc. ainsi que d'autres substances plus complexes comme la pénicilline,

---

(1) Cellules eucaryotes: cellules qui ont un noyau nettement différencié du cytoplasme.

(2) Cellules procaryotes: cellule la moins différenciée qui est l'unité de structure des bactéries.

l'acide lysergique, l'acide gibbérellique, etc. Plus récemment, les propriétés cellulolytiques de certaines de ces espèces ont été mises à profit. Les potentialités cellulolytiques et ligninolytiques des champignons saprophytes seront vraisemblablement mises à contribution dans les bioconversions de la matière ligneuse en protéines alimentaires.

Bon nombre de champignons pluricellulaires saprophytes présentent un intérêt considérable pour le développement de certaines biotechnologies.

c) Les champignons symbiotiques: Il existe quelques milliers d'espèces de champignons vivant en symbiose avec les plantes supérieures. Leur intérêt vient de leur omniprésence et de leur activité dans la fertilisation de la presque totalité des végétaux y compris les plantes industrielles forestières et agricoles.

Leur mise en culture et leur conservation présentent toutefois des problèmes particuliers.

## 3.4 Les algues

Les algues, auxquelles on associe souvent les cyanophycées (procaryotes) fixatrices d'azote, présentent un intérêt, notamment dans l'épuration des eaux. En effet, pour assurer leur croissance, les algues peuvent utiliser différentes substances organiques contenues dans les eaux usées. Celles-ci peuvent ensuite servir dans la chaîne alimentaire animale ou comme source de substrats organiques pour d'autres types de micro-organismes. Ainsi aux États-Unis, des travaux de recherche poursuivis à l'Université Akron ont-ils permis d'explorer les innombrables possibilités de la jacinthe d'eau dans la dépollution des eaux résiduaires, notamment sur les sites même de pollution. Cette plante aquatique a la propriété d'éliminer les

phénols et le cadmium, tout en formant des protéines, des engrais et éventuellement de l'énergie.

### 3.5 Les cellules végétales

En s'inspirant des méthodes bactériologiques, des spécialistes en biologie végétale essaient, avec certains succès, d'appliquer aux cellules végétales certaines méthodes éprouvées sur les cellules bactériennes. Les cultures de protoplasmes sont alors manipulées comme des cultures microbiennes. Les fusions protoplasmiques et les manipulations génétiques permettront non seulement de purifier les génomes végétaux de leur virus par cultures de tissus, mais aussi de produire des plantes aux propriétés inédites.

Toutefois, même si certains problèmes de mise en culture et de conservation de ces organismes subsistent toujours, cela représente aussi un intérêt considérable pour le développement de certaines biotechnologies appliquées à l'agriculture et à la foresterie.

### 3.6 Les cellules animales

Les cultures de cellules animales ont été mises au point récemment. C'est ce qui explique que leurs collections sont à ce jour peu nombreuses. De plus, les techniques de conservation faisant obligatoirement appel à l'azote liquide - un dispositif onéreux - le nombre de souches de cellules animales par collection est assez réduit. La recherche de méthodes alternatives de conservation paraît donc souhaitable pour cette classe particulière de cellules.

Une première utilité des cultures de cellules animales, est la multiplication de certains virus particuliers. De plus, les cultures de cellules sont aussi utilisées dans les techniques de fusion cellulaire (hybridomes), techniques indispensables à l'obtention des anticorps monoclonaux. Enfin les cultures de cellules animales commencent à être utilisées dans le clonage des gènes de cellules eucaryotes avec,

comme vecteur, un virus défectif. Ces multiples utilisations biotechnologiques des cultures de cellules animales justifient pleinement le maintien de telles collections.

## CHAPITRE IV Les collections de micro-organismes et de cultures de cellules au Québec

Au cours des travaux de la mission, deux questionnaires furent envoyés à plus d'une centaine de chercheurs québécois, oeuvrant dans le domaine des biotechnologies. Grâce à leur participation, nous avons ainsi identifié 44 collections de cultures d'intérêt biotechnologique au Québec.

Loin d'être exhaustif, cet inventaire ne représente qu'une partie des collections de cultures existantes au Québec. Plus encore cet inventaire n'est sûrement pas exhaustif quant aux collections d'intérêt biotechnologique car nous n'avons reçu qu'une soixantaine de réponses différentes à nos deux questionnaires. De plus, sur les 44 collections identifiées ici, seulement 30 chercheurs ou organismes nous ont fourni des informations précises sur la nature des micro-organismes conservés ou sur leurs nombres. En dépit de ces limitations, l'analyse des données nous a quand même permis de dégager une vue minimale sur l'état des collections.

Les 44 collections de micro-organismes et de cultures de cellules ont été classifiées en trois catégories en fonction de leur intérêt majeur: industriel, agricole et forestier ou génie génétique (voir Tableau 1). Ces catégories se chevauchent rarement entre elles et ainsi leur séparation en groupes indépendants s'avère donc justifiée. La distribution des collections analysées dans les trois catégories montre (voir Tableau 2) que les collections d'intérêt industriel (au nombre de 17) et de génie génétique (au nombre de 18) sont mieux représentées que les collections d'intérêt agricole ou forestier (seulement 9 collections). Il est cependant vrai que les collections reliées à l'industrie alimentaire ont été incluses dans le secteur industriel et non agricole, ce qui est peut-être responsable, au moins en partie, de cette différence.

## TABLEAU I. COLLECTIONS DE MICROORGANISMES ET DE CELLULES ANIMALES OU VEGETALES AYANT UNE IMPORTANCE BIOTECHNOLOGIQUE.

### I. COLLECTIONS DE MICROORGANISMES D'IMPORTANCE INDUSTRIELLE

| No | INDUSTRIE OU LAB. DE RECH. INDUSTRIELLE | UNIVERSITE OU INST. DE RECH. UNIVERSITAIRE | AUTRES (CENTRES DE RECH., LAB. PROV. ECOLE TECHNOL. ETC.) | ORGANISMES CONSERVES ET NB. | INTERET MAJEUR |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | C. Vézina<br>Lab. Rech. Ayerst | | | ≈ 1200 levures et moisissures;<br>≈ 800 eubactéries<br>≈ 4000 streptomy. | Recherche appliquée<br>Industrie<br>Pharmaceutique |
| 2 | D. Bendiak<br>Les Brasseries Molson, Canada | | | ≈ 1200 levures et bactéries | Recherche appliquée<br>Brasserie |
| 3 | R. Giroux<br>Agropur | | | ≈ 50 bactéries lactiques | Recherche appliquée<br>Fabrication de fromage |
| 4 | C. Caron<br>Lallemand, Inc. | | | ≈ 28 levures | Recherche appliquée<br>Boulangerie<br>Vins, distill. |
| 5 | | J. Cameron<br>Inst. A. Frappier | | ≈ 500 bactéries | Recherche<br>Production de vaccins et sérums |
| 6 | | M. Sylvestre<br>Inst. A. Frappier | | ≈ 400 bactéries | Enseignement<br>Recherche<br>Industrie |
| 7 | | D. Kluepfel<br>Inst. A. Frappier | | ≈ 200 champignons et actinomycètes | Enseignement<br>Recherche<br>Industrie |
| 8 | | R. Knowles<br>Univ. McGill<br>(Microbiologie, McDonald campus) | | ≈ 300 bactéries | Enseignement<br>Recherche<br>Industrie<br>Agriculture |
| 9 | | B. Holbein<br>Univ. McGill<br>(Microbiologie) | | ≈ 100 levures | Enseignement<br>Recherche<br>Industrie |
| 10 | | D. Cooper<br>Univ. McGill<br>(génie chimique) | | ≈ 100 champignons et bactéries | Enseignement<br>Recherche<br>Industrie |
| 11 | | R. Neufeld<br>Univ. McGill<br>(génie chimique) | | champignons, levures, procaryotes | Enseignement<br>Recherche<br>Industrie |
| 12 | | I. De Voe<br>Univ. McGill<br>(Microbiologie) | | champignons, procaryotes | Enseignement<br>Recherche<br>Industrie |
| 13 | | Bussey<br>Univ. McGill | | levures | |
| 14 | | A. Le Duy<br>Univ. Laval<br>(génie chimique) | | ≈ 50 levures, champignons, algues, bactéries | Enseignement<br>Industrie<br>Recherche |
| 15 | | J. Goulet<br>Univ. Laval<br>(vivres) | | levures, bactéries lactiques | Enseignement<br>Recherche<br>Industrie |
| 16 | | | L. Emard<br>Inst. de Technol. Agricole et Alim. | ≈ 260 bactéries<br>≈ 120 levures<br>≈ 120 moisissures | Enseignement<br>Recherche<br>Industrie |
| 17 | | | P. Desilets<br>Centre de Rech. Ind. du Québec | ≈ 8 champignons et levures | Fermentation alcoolique |

TABLEAU I. (suite 1)

II. COLLECTIONS DE MICROORGANISMES ET DE CELLULES VEGETALES D'IMPORTANCE AGRICOLE ET FORESTIERE

| No | UNIVERSITE OU INST. DE RECH. UNIVERSITAIRE | AUTRES (CENTRES DE RECH., LAB. PROV. ECOLE TECHNOL. ETC.) | ORGANISMES CONSERVES ET NB. | INTERET MAJEUR |
|---|---|---|---|---|
| 1 | J.A. Fortin<br>M. Lalonde<br>Univ. Laval<br>(Foresterie) | | ▪ 125 ascomycètes et basidiomycètes ectomycorhiziens<br>▪ 20 endogonacées endomycorhiziennes<br>▪ 1000 FRANKIA | Enseignement<br>Recherche<br>Foresterie |
| 2 | R. Périnet<br>Institut Botanique<br>Univ. de Montréal | | ▪ 1000 eucaryotes vasculaires | Recherche<br>Horticulture |
| 3 | Neumann Chung<br>Univ. de Montréal<br>(Dép. Sci. Biol.) | | ▪ 10 bactéries<br>▪ 70 champignons | Enseignement<br>Recherche<br>Agriculture |
| 4 | M. Cailloux<br>Univ. de Montréal<br>(Dép. Sci. Biol.) | | eucaryotes vasculaires | Enseignement<br>Recherche<br>Agriculture |
| 5 | R. Knowles<br>Univ. McGill<br>(Microbiologie<br>McDonald campus) | | ▪ 300 bactéries | Enseignement<br>Recherche<br>Agriculture<br>Industrie |
| 6 | A. Asselin<br>Univ. Laval<br>(Phytologie) | | virus végétaux | Enseignement<br>Recherche<br>Agriculture |
| 7 | J. De la Noue<br>Univ. Laval<br>(Centre de Nutrition) | | bactéries<br>algues unicellulaires | Enseignement<br>Recherche<br>Agriculture |
| 8 | S. Belloncik<br>Inst. A. Frappier | | virus des insectes | Enseignement<br>Recherche<br>Agriculture |
| 9 | | Gauthier<br>MAPAQ | - microorganismes fixateurs d'azote et de phosphore;<br>- microorganismes parasites ou pathogènes pour les cultures | Recherche<br>Agriculture |

TABLEAU I. (suite 2)

III. COLLECTIONS DE MICROORGANISMES ET DE CELLULES ANIMALES ET VEGETALES D'IMPORTANCE POUR LE GENIE GENETIQUE OU AUTRES

| No | UNIVERSITE OU INST. DE RECH. UNIVERSITAIRE | AUTRES (CENTRES DE RECH., LAB. PROV. ECOLE TECHNOL. ECT.) | ORGANISMES CONSERVES ET NB. | INTERET MAJEUR |
|---|---|---|---|---|
| 1 | A. Sasarman<br>Univ. de Montréal<br>(Microbiol.) | | ≈ 2000 bactéries<br>≈ 50 bactériophages | Enseignement<br>Recherche<br>Génie génétique<br>Génétique bact. |
| 2 | G. Drapeau<br>Univ. de Montréal<br>(Microbiol.) | | ≈ 500 bactéries | Enseignement<br>Recherche<br>Génétique bact.<br>Génie génétique |
| 3 | P. Jolicoeur<br>E. Rassart<br>Inst. de Rech. Clinique | | ≈ 100 bactéries,<br>≈ 30 virus,<br>cellules de mammifères | Enseignement<br>Recherche<br>Génie génétique<br>Virologie |
| 4 | R. Cedergren<br>Univ. de Montréal<br>(Biochimie) | | bactéries<br>levures | Enseignement<br>Recherche<br>Génie génétique |
| 5 | C. Hamelin<br>Inst. A. Frappier | | ≈ 1000 bactéries<br>≈ 15 levures<br>≈ 15 virus<br>≈ 20 cel. de mamm. | Enseignement<br>Recherche<br>Génie génétique<br>Génétique bact. |
| 6 | A. Anderson<br>L. Bélanger<br>Univ. Laval | | ≈ 300 bactéries | Enseignement<br>Recherche<br>Génétique bact.<br>Génie génétique |
| 7 | H. Ackermann<br>Centre de réf. pour virus des bact.<br>Félix d'Hérelle | | ≈ 150 virus de bactéries | Enseignement<br>Recherche |
| 8 | A. Ruiz-Carrillo<br>Univ. Laval<br>(Centre de Rech. Hôtel-Dieu) | | bactéries (ADN recomb.), phages | Enseignement<br>Recherche<br>Génie génétique |
| 9 | M. Bastin<br>Univ. de Sherbrooke<br>(CHUS) | | ≈ 500 bactéries | Enseignement<br>Recherche<br>Génie génétique |
| 10 | P. Bourgaux<br>Univ. de Sherbrooke<br>(CHUS) | | ≈ 12 virus (mutants polyome)<br>≈ 2 cellules animales | Enseignement<br>Recherche<br>Génie génétique<br>Virologie |
| 11 | J.P. Thirion<br>Univ. de Sherbrooke<br>(CHUS) | | ≈ 30 bactéries<br>cellules animales | Enseignement<br>Recherche<br>Génie génétique |
| 12 | L. Therrien<br>Univ. McGill | | ≈ 430 bactéries | Enseignement<br>Recherche |
| 13 | N. Acheson<br>Univ. McGill<br>(Microbiologie) | | ≈ 100 bactéries (ADN recomb.)<br>≈ 5 virus<br>≈ 2 cel. animales | Enseignement<br>Recherche<br>Génie génétique |
| 14 | A.F. Graham<br>Univ. McGill<br>(Biochimie) | | bactéries<br>virus | Enseignement<br>Recherche<br>Génie génétique |
| 15 | Hand<br>Univ. McGill | | virus<br>cellules de mammifères | Enseignement<br>Recherche<br>Génie génétique |
| 16 | Nishioka<br>Univ. McGill | | bactéries<br>virus | Enseignement<br>Recherche<br>Génie génétique |
| 17 | S. Millward<br>Univ. McGill | | ≈ 3 cellules eucaryotes | Enseignement<br>Recherche<br>Virologie |
| 18 | | M. Brazeau<br>Lab. Prov. de Santé Publ. | ≈ 1000 bactéries,<br>≈ 250 levures et champignons | Enseignement et Recherche médicale;<br>Source de bactéries porteuses de plasmides pour le génie génétique |

TABLEAU II. DISTRIBUTION DES COLLECTIONS DE MICROORGANISMES ET DE CELLULES ANIMALES ET VEGETALES SELON LE SECTEUR ET LE NOMBRE D'ORGANISMES CONSERVES

| DOMAINE | SECTEUR | NOMBRE DE MICROORGANISMES CONSERVES | | | | TOTAL COLLECTIONS ANALYSEES |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | > 1000 | 100-1000 | < 100 | Non-précisé | |
| Collections d'importance industrielle | - Industrie et lab. rech. ind. | 2 | - | 2 | - | 4 |
| | - Univ. et instituts de rech. univ. | - | 6 | 1 | 4 | 11 |
| | - Centre de rech. et autres | - | 1 | 1 | - | 2 |
| | ENSEMBLE | 2 | 7 | 4 | 4 | 17 |
| Collections d'importance agricole et forestière | - Univ. et instituts de rech. univ. | 2 | 1 | 1 | 4 | 8 |
| | - Centres de rech. et autres | - | - | - | 1 | 1 |
| | ENSEMBLE | 2 | 1 | 1 | 5 | 9 |
| Collections d'importance pour le génie génétique et autres | - Univ. et instituts de rech. univ. | 2 | 7 | 3 | 5 | 17 |
| | - Centres de rech. et autres | 1 | - | - | - | 1 |
| | ENSEMBLE | 3 | 7 | 3 | 5 | 18 |
| Total collections d'importance biotechnologique | - Industrie et lab. rech. ind. | 2 | - | 2 | - | 4 |
| | - Univ. et inst. de rech. univ. | 4 | 14 | 5 | 13 | 36 |
| | - Centres de rech. et autres | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 |
| | ENSEMBLE | 7 | 15 | 8 | 14 | 44 |

L'absence de données précises dans tous les cas nous a empêché d'établir une classification exhaustive des collections selon le nombre des souches conservées. Cette classification a pu être effectuée seulement pour 30 des 44 collections analysées. Les 30 collections ont été classifiées en "grandes" (plus de 1 000 souches conservées), "moyennes" (entre 100 et 1 000 souches conservées) et "petites" (moins de 100 souches conservées). Il est évident qu'une telle classification a seulement une valeur d'orientation, car d'autres critères, notamment l'importance des organismes conservés et les difficultés de conservation doivent également être prises en considération lors de l'appréciation de la valeur d'une collection. Avec les réserves mentionnées ci-dessus on peut quand même considérer que le nombre total d'organismes conservés peut donner une idée approximative de l'ampleur d'une collection.

Appliquant les critères quantitatifs mentionnés ci-dessus à la classification des 30 collections analysées, on constate (voir Tableau 2) que 7 collections conservent plus de 1 000 souches, 15 collections entre 100 et 1 000 souches et 8 collections moins de 100 souches. Le secteur agricole est encore défavorisé car seulement 3 collections possèdent plus de 100 souches. Par contre les collections industrielles et de génie génétique possèdent respectivement 9 et 10 collections de cette taille.

Cette analyse n'a qu'une valeur indicative, car nous n'avons pu analyser de façon exhaustive toutes les collections existantes. Cependant elle a permis de mettre en évidence l'existence de plusieurs collections importantes qui pourraient représenter le noyau de base d'un réseau québécois de collections de cultures.

## CHAPITRE V Nécessité de supporter des collections de cultures d'intérêt biotechnologique

A la lumière des récentes découvertes de la biologie et de l'analyse effectuée par le comité, il ressort que l'organisation des collections de souches est partout dans le monde l'objet d'une prise de conscience de leur importance pour le développement des biotechnologies.

Non seulement les cellules microbiennes doivent-elles être considérées mais aussi les cellules animales et végétales. Si dans le cas des premières, le nombre de souches présente plus de problèmes que n'en soulèvent les méthodes de conservation, dans le cas des cellules végétales et animales, c'est l'inverse qui s'applique.

L'inventaire des collections de souches existantes dans des institutions québécoises révèle une activité considérable ainsi qu'une grande diversité.

Ce survol de la question a convaincu les membres de la mission qu'il est impérieux pour le Québec d'accorder une attention soutenue à cette question et de mettre en oeuvre des mécanismes appropriés pour faciliter l'activité des chercheurs québécois dans les diverses orientations biotechnologiques.

### 5.1 Banque centrale ou réseau de collections

Les membres de la mission ne croient pas qu'il soit souhaitable d'établir, pour le moment, une banque centrale de souches et c'est d'ailleurs l'opinion générale exprimée par les chercheurs lors du premier questionnaire (voir à cet égard l'annexe 3). Cependant, nous avons acquis la conviction qu'il est impératif d'assurer la survie et le développement d'un ensemble de collections stratégiques pour le développement des biotechnologies au Québec.

Il faudra se rappeler qu'une collection n'est pas constituée uniquement d'organismes catalogués mais qu'elle doit aussi s'appuyer sur une expertise capable de manipuler et de caractériser ces organismes.

Le support apporté à la création, au maintien et au développement de ces collections devra donc être relié à la conduite de projets de recherche et de développement; conséquemment, il est impératif que ces collections soient localisées au sein de groupes activement engagés dans des recherches portant sur les organismes concernés.

Les collections à retenir doivent être stratégiques notamment en raison de leur unicité dans le monde ou au Canada, de la réputation des chercheurs qui les développent et les utilisent, ou de leur importance en fonction des ressources et des intérêts propres au Québec.

Au niveau de la production industrielle, il ne semble pas qu'il y ait de problèmes majeurs liés à la conservation des souches. Cependant, l'avènement de nouvelles bioindustries utilisant des organismes nouveaux pourrait faire naître des besoins à ce niveau.

Pour les travaux de base en biologie moléculaire, en génie génétique et en génie enzymatique, les bactéries sont de loin les organismes les plus importants.

Dans le domaine médical et vétérinaire, il est impératif d'offrir aux chercheurs le moyen de continuer à entretenir des collections spécialisées de virus, de bactéries et de cellules animales.

En recherche alimentaire et en épuration des eaux, les bactéries, les levures, les algues et certains champignons saprophytes doivent recevoir l'attention principale.

Dans les productions végétales, agricoles aussi bien que forestières, les organismes qui méritent d'être retenus appartiennent à des groupes très spécialisés tels que les Rhizobium, les Agrobacterium, les Frankia, les Endogonacées et autres organismes impliqués dans la fixation de l'azote et la mobilisation des phosphates ainsi que la bioconversion des matières ligneuses. Il semble d'ailleurs opportun d'accorder une importance particulière aux organismes impliqués dans cette bio-conversion à cause de l'abondance de cette ressource au Québec.

D'autre part, la conservation des cultures de protoplasmes par cryogénie est un outil devenu indispensable pour l'application du génie génétique aux plantes agricoles et forestières.

Même s'il n'est pas souhaitable de constituer une banque centrale de souches, il est néanmoins essentiel de constituer un fichier central où sera réunie l'information sur les collections de souches maintenues à l'intérieur du réseau québécois incluant celles qui sont considérées d'intérêt moins stratégique pour le moment.

Enfin, la grande majorité des chercheurs qui ont répondu au questionnaire souhaite l'existence d'un bulletin de liaison les informant sur les souches disponibles dans les différentes institutions québécoises.

Le comité recommande donc que le gouvernement du Québec mette en oeuvre les mécanismes nécessaires aux opérations suivantes:

1. le maintien et le développement de collections de souches spécialisées pour la recherche et le développement biotechnologique. Ces collections comprendront des virus, des bactéries, des levures, des algues, des champignons ainsi que des cellules végétales et animales;

2. le développement d'un nombre limité de projets de recherche sur les méthodes de conservation des souches ou sur la simplification des méthodes existantes;

3. la mise sur pied d'un fichier central d'information sur les diverses collections de souches d'intérêt biotechnologique maintenues au Québec;

4. la distribution d'un bulletin de liaison permettant aux chercheurs impliqués de faire connaître leurs besoins, leurs problèmes et leurs solutions.

## 5.2 Lieux d'implantation

Conformément aux principes énoncés ci-dessus, le comité croit que ces collections devraient être localisées dans des centres universitaires, gouvernementaux et industriels où s'effectuent des recherches actives impliquant les organismes concernés.

Le support éventuellement accordé aux milieux industriels devrait, notamment, les inciter à mettre tout au moins une partie de leurs souches à la disposition des chercheurs québécois oeuvrant en amont. De tels échanges sauront sans aucun doute contribuer à la valorisation de la recherche effectuée dans nos institutions.

## 5.3 Modalités et coûts

Le comité a jugé qu'il n'était pas en son pouvoir de réaliser un inventaire vraiment exhaustif des collections de cultures existantes ni de décider quels chercheurs ou quelles institutions devraient être soutenus financièrement pour le maintien et le développement de leurs collections de cultures.

La mission a cependant jugé bon de faire une proposition d'envergure (ordre de grandeur quant à l'effort financier requis de la part du

gouvernement), de recommander la mise sur pied d'un comité permanent responsable du développement des collections de culture et de tracer les grandes lignes du mandat de ce comité.

5.3.1 Budget

La mission recommande qu'un budget de 1.4 M $ soit réservé pour le support des collections de cultures d'intérêt biotechnologique au cours de la phase I, 1982-1987, du programme d'intervention pour le développement de la recherche en biotechnologies au Québec. Le tableau III présente une ventilation de ce montant selon les différents éléments du programme et ce, pour les cinq années de la phase I.

TABLEAU III

BUDGET REQUIS POUR LE DÉVELOPPEMENT DES COLLECTIONS DE CULTURES D'INTÉRÊT BIOTECHNOLOGIQUE

(en milliers de dollars de 1982)

| | 1983 | 1984 | 1985 | 1986 | 1987 |
|---|---|---|---|---|---|
| Investissement | 150 | 100 | 50 | 50 | 50 |
| Fonctionnement | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 |
| Projets de recherche | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| Activité du comité | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| TOTAL | 350 | 300 | 250 | 250 | 250 |

Le budget d'investissement sera réservé à l'achat d'appareils nécessaires à la conservation de différentes souches. Pour les unes, l'achat d'un lyophilisateur est nécessaire alors que pour d'autres des bassins cryogéniques (thermos) à azote liquide sont plus appropriés. De plus, dans ce dernier cas, il faudra assurer l'approvisionnement en azote liquide à ceux qui bénéficieront de ces équipements.

De la même façon, ce budget d'investissement pourra défrayer les coûts d'aménagement des locaux où seront conservées les cultures. En effet, certains types de cultures ne peuvent être ni lyophilisés ni congelés. Dans ces cas, l'installation de chambres de culture contrôlées ou de chambres froides peut s'avérer l'unique moyen de préserver certains organismes particuliers.

Comme on peut le constater au tableau III, le budget d'investissement sera décroissant au fil des ans car un nombre limité de collections devrait bénéficier de ce programme. Une fois que ces collections seront bien aménagées et équipées, il suffira d'assurer l'entretien normal des appareils.

Quant au budget de fonctionnement, il sera réservé au salaire de techniciens spécialisés requis pour la bonne marche de telles collections ainsi que pour couvrir les coûts d'achat du matériel ou des produits.

Dans certains cas cependant, en fonction de l'ampleur de la collection et des besoins, ce programme pourra contribuer à une fraction seulement du salaire d'un employé. Ce budget devrait être stable au cours de la première phase car les collections identifiées la première année devraient continuer à profiter de l'aide gouvernementale pour le maintien de leurs activités.

D'autre part, les membres de la mission, tout comme plusieurs chercheurs ayant répondu aux questionnaires, considèrent qu'il est nécessaire de soutenir certains projets de recherche spécifiques visant à améliorer les conditions de préservation des cultures. En effet, pour certains types d'organismes, les méthodes classiques de conservation, notamment la lyophilisation ou l'azote liquide, ne sont pas applicables. Il suffirait peut-être de quelques efforts particuliers pour trouver des solutions à ces problèmes.

Finalement, le dernier élément du budget sera réservé à l'organisation et aux opérations du comité dont le mandat est décrit ci-dessous au paragraphe 5.3.2. Ce budget servira notamment à la mise sur pied d'un fichier central des cultures conservées au Québec, à la publication d'un catalogue distribué aux différents intervenants québécois ainsi qu'à la publication d'un bulletin de liaison adressé à tous les chercheurs intéressés par les collections de cultures.

5.3.2 Pour un comité permanent

Les membres de la mission recommandent qu'un comité permanent soit constitué au moins pour la durée de la phase I du programme d'intervention.

Ce comité regroupera cinq personnes ressources issues de la communauté scientifique québécoise et un représentant gouvernemental responsable du secrétariat, de l'administration et du suivi des décisions du comité.

5.3.3 Le mandat du comité

Ce comité sera d'abord chargé de poursuivre et de mettre à jour périodiquement l'inventaire des collections de cultures d'intérêt biotechnologique conservées dans des établissements québécois. Grâce aux informations ainsi recueillies, ce comité sera responsable de la mise en place d'un fichier central des souches maintenues au Québec. En plus d'indiquer la localisation des différentes collections québécoises, ce fichier contiendrait toute l'information disponible sur les différentes caractéristiques des souches conservées. Ce fichier serait à l'origine d'un catalogue québécois des collections de culture qui pourrait être distribué aux membres de la communauté scientifique québécoise.

D'autre part, ce comité sera aussi responsable de l'analyse et de l'évaluation des demandes d'aide financière présentées par les responsables de collection. L'évaluation pourra se faire à partir des documents transmis au comité ainsi que par une visite des lieux. Le comité évaluera notamment la pertinence des collections, en fonction des besoins biotechnologiques, de l'unicité des collections, de l'encadrement scientifique et technique dont elles jouissent ainsi que de leur possiblité de développement et de survie.

Ce comité sera aussi chargé de l'évaluation des projets de recherche touchant l'amélioration des conditions de conservation des cultures. Encore là, des critères d'excellence scientifique et de pertinence seront appliqués à l'étude des dossiers.

Finalement, le comité sera responsable de la rédaction du bulletin de liaison périodique décrit plus haut.

## CHAPITRE VI Les mesures de biosécurité

Dans le cas des collections de cultures, tout comme pour la manipulation des micro-organismes, de nombreuses règles de biosécurité s'appliquent. Puisque la mission sur la biosécurité a déjà reçu le mandat d'étudier cette question, nous ne signalerons dans ce rapport que quelques lois ou règlements qui visent à protéger soit l'environnement en général, soit l'ensemble de la population ou les employés oeuvrant dans des milieux où des micro-organismes sont utilisés. Mentionnons notamment:

A- la Loi sur la qualité de l'environnement;
B- la Loi sur la santé et la sécurité au travail;
C- les règlements du Bureau des aliments et drogues;
D- les directives du CRM concernant la manipulation de molécules d'ADN produites par recombinaison et la manipulation des cellules et virus animaux;
E- les règlements de Santé et Bien-être social Canada ou d'Agriculture Canada concernant l'utilisation de souches pathogènes;
F- le guide des Postes du Canada précisant la nature des emballages requis pour l'envoi de substances biologiques;
G- la réglementation de l'Association internationale des transporteurs aériens précisant aussi les conditions d'envoi des substances biologiques par voie aérienne.

Ces mesures ont pour principal effet d'assurer la protection de notre environnement et des travailleurs. La responsabilité de l'application de ces mesures revient d'abord au chercheur utilisant avec des micro-organismes, ensuite à l'institution d'appartenance du chercheur.

Les membres de la mission considèrent donc qu'il revient aux différents chercheurs impliqués de respecter toutes ces directives. A cet effet, le bulletin de liaison, proposé précédemment, serait un

excellent véhicule pour informer l'ensemble de la communauté scientifique de l'existence de toutes ces règles et de leur modalité d'application.

## CHAPITRE VII Sommaire des recommandations

Les membres de la mission ont acquis la conviction qu'il importe de soutenir le développement d'un réseau de collections de culture au Québec afin de profiter au maximum des retombées espérées des biotechnologies. Sans pour autant recommander la mise sur pied d'une collection centrale, la mission recommandent plutôt un train de mesures visant à affirmer l'expertise québécoise.

Les membres de la mission recommandent donc au ministre délégué à la Science et à la Technologie de:

Recommandation 1:
Mettre sur pied un programme spécifique afin de supporter le maintien et le développement de collections spécialisées de cultures présentant un intérêt particulier pour le développement des biotechnologies au Québec;

Recommandation 2:
Mettre sur pied un programme spécifique afin de soutenir un nombre limité de projets de recherche sur les méthodes de conservation des souches ou des organismes;

Recommandation 3:
Constituer un fichier central où sera réunie l'information sur les diverses collections de souches d'intérêt biotechnologique maintenues au Québec;

Recommandation 4:
Publier un catalogue des souches maintenues au Québec;

Recommandation 5:
Distribuer un bulletin de liaison permettant aux chercheurs impliqués de faire connaître leurs besoins,

leurs problèmes et leurs solutions tout en les informant sur les nouveaux développements en matière de collections de cultures;

Recommandation 6:
Réserver une somme de 1.4 M $ pour la mise en oeuvre de ces mesures au cours de la phase I du programme d'intervention "A l'heure des biotechnologies";

Recommandation 7:
Former un comité permanent de six personnes, dont cinq scientifiques de la communauté québécoise, chargé entre autres de l'évaluation des demandes de chercheurs et de la mise en oeuvre des différentes recommandations.

## ANNEXE 1

## COMPOSITION DE LA MISSION AD HOC SUR L'OPPORTUNITÉ ET LES CONDITIONS DE CRÉATION D'UNE BANQUE DE SOUCHES

| | |
|---|---|
| FORTIN, J.-André | Président de la mission<br>Professeur au département d'écologie et de pédologie<br>Faculté de foresterie et de géologie<br>Université Laval |
| CAMERON, Jack | Directeur, Produits biologiques<br>Institut Armand-Frappier |
| EMARD, Léo O. | Professeur de microbiologie<br>Institut de technologie agricole et alimentaire |
| GIROUX, Roger N. | Directeur du service de technique laitière<br>Agropur, Coopérative agro-alimentaire |
| SASARMAN, Alexandre | Professeur au département de microbiologie et d'immunologie<br>Faculté de médecine<br>Université de Montréal |
| LAGACÉ, Georges | Secrétaire de la mission<br>Analyste-conseil<br>Secrétariat à la Science et à la Technologie |

# ANNEXE 2

## BANQUE DE SOUCHES

## QUESTIONNAIRE

1. Dans la poursuite de vos activités de recherche, devez-vous maintenir une collection de culture d'organismes?

   Oui ___
   Non ___

2. Si oui, quelle est la nature de ces organismes?

   a) virus:
   b) procaryotes: bactéries
      actinomycètes
   c) eucaryotes invasculaires
   d) levures
   e) champignons

3. Quel est l'intérêt sur le plan biologique de ces organismes?

4. Quelle est, selon vous, l'importance stratégique des collections que vous entretenez?

5. Expliquer brièvement votre façon de conserver ces organismes.

6. Avez-vous, à cet égard, des problèmes de conservation et de maintien des collections?

7. Quels moyens suggéreriez-vous pour:

   a) améliorer l'efficacité de la conservation (technique de conservation, etc.)

b) diminuer les coûts récurrents de cette opération

8. Seriez-vous disposé à faire connaître et à distribuer la liste des organismes conservés dans vos collections?

Oui ___

Non ___

9. De façon à assurer le développement et le maintien de collections d'intérêt stratégique pour le Québec, laquelle des solutions suivantes favoriseriez-vous?

a) banque de souches centrale?

b) support technique et financier aux banques de souches existantes?

c) amélioration des équipements de conservation?

d) échange d'information par un Bulletin de liaison?

e) autres

Ce questionnaire devrait être retourné avant le 31 juillet 1982 à:

M. Pierre Coulombe
Conseiller scientifique
Secrétariat au développement scientifique
1020, St-Augustin
Edifice "D", 7e étage
Québec (Québec)
G1R 5J1

82.06.16

## ANNEXE 3

### Analyses des réponses fournies au premier questionnaire

Nous avons reçu 42 réponses à ce questionnaire. Une seule de ces réponses représentait une position institutionnelle et regroupait ainsi les commentaires d'une dizaine de chercheurs de l'Institut Armand-Frappier.

Question 1: Chercheurs ou institutions qui maintiennent une collection de cultures.

| | |
|---|---|
| OUI | 38 |
| NON | 4 |

Question 2: Nature des organismes conservés

| | |
|---|---|
| Virus | 13 |
| Bactéries | 27 |
| Actinomycètes | 4 |
| Eucaryotes invasculaires | 6 |
| Levures | 12 |
| Champignons | 14 |
| Mycoplasmes | 1 |
| Eucaryotes vasculaires | 2 |

Question 3: Intérêt biologique

L'ensemble des réponses permet de dégager l'intérêt des cultures d'organismes sur le plan biologique. Il s'agit d'intérêt scientifique et d'intérêt commercial. En ce qui concerne les intérêts scientifiques, les collections servent

notamment pour le génie génétique (vecteurs pour l'ADN recombinant, cellules hôtes pour certains vecteurs). Elles servent aussi aux chercheurs qui s'intéressent aux problèmes biologiques reliés à la fixation de l'azote.

Les collections de cultures ayant des applications industrielles se retrouvent notamment au niveau de l'industrie agro-alimentaire (lait, fromage...) et au niveau des applications dans le domaine des pâtes et papiers.

Question 4: Leur importance stratégique

A la question d'évaluer l'importance stratégique des collections que les chercheurs entretiennent, les réponses varient sensiblement. Cependant, nous avons retrouvé des constantes dans les réponses fournies. L'importance stratégique de ces collections se situerait donc au niveau:

1) de la recherche et de l'enseignement. Ici le maintien de collections assurerait un accès facile et immédiat à des souches d'intérêt plus local, de même qu'à des souches déjà présentes dans des banques existantes mais dont l'accès n'est pas toujours immédiat. Cependant, certaines collections, selon les réponses obtenues, seraient tout simplement uniques au Québec et même au Canada. Elles représentent donc un intérêt stratégique évident au point de vue de la recherche et de l'enseignement.

2) de la classification et des références. Certaines collections, de par leur nombre et leur contenu, serviraient de référence à l'identification de souches naturelles. Certains répondants soulignent l'importance de compléter le travail de classification de certaines collections.

3) des applications industrielles. Il s'agit ici des applications reliées aux domaines agro-alimentaire, forestier et médical.

Question 5: Conservation des organismes (Méthodes utilisées)

1) Repiquage sur milieux nutritifs adéquats;
2) à -80° C;
3) culture sur gelose et huile minérale;
4) lyophilisation;
5) cultures sur plantes hôtes en bacs de 125 L;
6) culture en milieux liquides;
7) azote liquide;
8) virus conservés à 4° C dans un tampon en bouillon ou dans des solutions de chlorure de césium.

Question 6: Problèmes de conservation et de maintien

| | |
|---|---|
| OUI | 14 |
| NON | 23 |
| SANS RÉPONSE | 5 |

Dans l'ensemble, les répondants ne semblent pas avoir de problèmes majeurs à cet égard. Parmi les réponses, 23 ne mentionnaient pas de problèmes majeurs alors que 14 faisaient état de problèmes portant notamment sur:

1) le manque de personnel affecté à cette activité;

2) le manque de locaux adéquats pour entreposer les collections;

3) les coûts élevés reliés à la conservation des collections;

4) la non-disponibilité de méthodes appropriées pour la conservation des cultures.

Question 7: a) Moyens pour améliorer la conservation

Au niveau des moyens pour améliorer la conservation, il apparaît que la conservation par congélation dans l'azote liquide offre les meilleures possibilités. Cependant, cette technologie est dispendieuse et ne s'applique pas à tous les organismes. Il semble aussi possible d'améliorer le rendement obtenu en lyophilisant le matériel à conserver. Il est suggéré de mettre sur pied un service centralisé de lyophilisation.

b) Moyens pour diminuer les coûts

- utilisation la lyophilisation;
- spécialisation des laboratoires et des espèces;
- centralisation des opérations;
- aide et support technique;
- service de lyophilisation dans chaque université;
- communication entre les organismes qui maintiennent déjà des collections;
- installations centrales où pourraient être effectuées les opérations.

Question 8: Intérêt à distribuer la liste des organismes conservés

| | |
|---|---|
| OUI | 29 |
| NON | 7 |
| PAS DE RÉPONSE | 6 |

Question 9: Solutions pour le Québec

| | |
|---|---|
| 1) banque de souches centrale | 11 |
| 2) support technique et financier aux collections existantes | 25 |
| 3) amélioration des équipements de conservation | 8 |
| 4) bulletin de liaison | 21 |

ANNEXE 4

BANQUE DE SOUCHES

Questionnaire II

NOM DU CHERCHEUR: _____

INSTITUTION: _____

NATURE DES ORGANISMES: _____

Quelle est l'ampleur de la collection et des installations? (Nombre de souches, nombre d'unités, volumes, temps requis, personnel affecté, etc.): _____

_____

_____

_____

_____

_____

Quelles sont les méthodes de conservation actuelles et souhaitées? _____

_____

_____

_____

_____

_____

Quelles sont les principales utilités de la collection? (Recherche, enseignement, échange, applications industrielles, etc): _____

_____

_____

_____

_____

_____

Quelle est l'originalité de notre collection par rapport aux grandes banques de souches existantes? _____

_____

_____

_____

_____

_____

Estimé des coûts annuels d'entretien de la collection:(coûts actuels)

_____

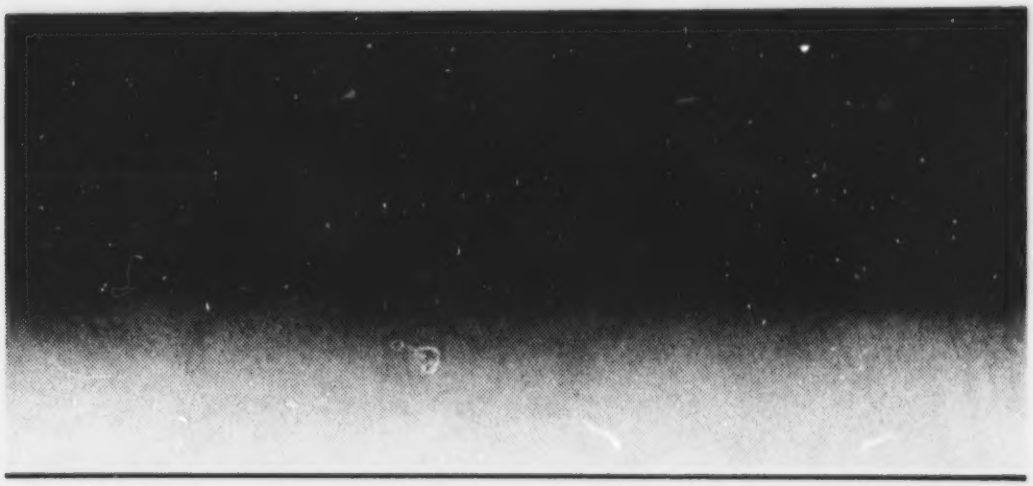
_____

_____

_____

_____

_____



# LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

Rapport de la mission ad hoc
sur la propriété industrielle

## TABLE DES MATIÈRES


| | | Page |
|---|---|---|
| 1. | INTRODUCTION | |
| 1.1 | Mandat de la mission | 1 |
| 1.2 | Problématique générale | 2 |
| 2. | LA LOI SUR LES BREVETS | |
| 2.1 | Cadre constitutionnel | 7 |
| 2.2 | L'article 41 | 7 |
| 2.3 | Conclusion | 11 |
| 3. | LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE ET LA RECHERCHE UNIVERSITAIRE | |
| 3.1 | Difficultés liées au chercheur | 13 |
| 3.2 | Difficultés liées à l'établissement de recherche | 18 |
| 3.3 | Difficultés liées au financement de la recherche | 20 |
| 3.4 | Conclusion | 26 |
| 4. | RECOMMANDATIONS | |
| 4.1 | Mesures de sensibilisation des chercheurs et des organismes de recherche | 27 |
| 4.2 | Mesures pour favoriser l'obtention de brevets | 27 |
| 4.3 | Mesures législatives | 28 |
| 4.4 | Mesures pour prévenir les problèmes de propriété intellectuelle et industrielle dans le cadre de programmes de coopération | 28 |
| 4.5 | Mesure pour la mise en oeuvre des recommandations | 28 |
| ANNEXE I: | Membres de la mission ad hoc sur la propriété industrielle dans le domaine des biotechnologies | 29 |
| ANNEXE II: | Loi sur les brevets, - article 41 | 31 |

# 1. INTRODUCTION

## 1.1 Mandat de la mission

Le Secrétariat à la science et la technologie a mis sur pied, en mars 1982, une mission sur la propriété industrielle chargée de faire au ministre délégué à la Science et à la Technologie des recommandations précises sur les mesures à prendre en matière de propriété industrielle dans le domaine des biotechnologies (1).

La mission sur la propriété industrielle avait pour mandat:

a) de recommander au ministre délégué à la Science et à la Technologie des mesures de sensibilisation des chercheurs et des organismes de recherche des biosciences et des biotechnologies eu égard aux politiques et pratiques reliées à la propriété industrielle;

b) de recommander au ministre délégué à la Science et à la Technologie toutes mesures quant à l'obtention de titres de propriétés (brevets, licences) par des chercheurs québécois;

c) de donner avis sur la Loi canadienne concernant la réglementation sur les brevets et les licences obligatoires, plus particulièrement l'article 41 de la Loi canadienne sur les brevets;

d) de faire des recommandations sur les problèmes de propriété intellectuelle qui se présenteront dans le cadre de programmes de coopération.

---

(1) Voir à l'Annexe I la liste des membres de la mission.

## 1.2 Problématique générale

De nombreux pays (1) reconnaissent maintenant la brevetabilité de certains êtres vivants tels les micro-organismes modifiés par l'intervention humaine. Le caractère brevetable de micro-organismes modifiés par l'intervention humaine. Le caractère brevetable de micro-organismes "créés" à l'aide des techniques du génie enzymatique, du génie génétique, de la fusion cellulaire, etc. constitue un élément très important de la "révolution biotechnologique".

La décision de la Cour suprême des États-Unis dans l'affaire Chakrabarty (1980) (2) statuait que le micro-organisme faisant l'objet de la demande de brevet en litige était brevetable parce qu'il ne se retrouvait pas comme tel dans la nature, parce qu'il s'agissait d'une fabrication d'une matière qui n'est pas naturelle, d'un "produit de l'ingéniosité humaine". Cette décision allait constituer un précédent d'une importance historique et économique très grande. On a observé que cette décision avait fait affluer des capitaux importants en recherche.

Au Canada, le premier brevet portant sur un produit vivant modifié fut délivré en 1982 à l'Abitibi-Price Inc. (3); ce brevet

---

(1) Parmi ces pays on retrouve les onze pays européens qui ont adhéré à la Convention de Munich (juin 1978), l'Australie, le Japon, les États-Unis, le Canada.

(2) La demande de brevet concernait la réalisation d'un micro-organisme modifié capable de dégrader l'huile répandue sur l'eau. Les droits sur cette invention avaient été cédés à la Général Electric Co. Le Bureau des brevets avait concédé un brevet sur le procédé de fabrication du micro-organisme, mais refusait d'accorder un brevet sur le produit lui-même.

(3) Brevet canadien no 1,131,371 délivré le 7 septembre 1982. Ce brevet protège une culture microbienne de champignons acclimatée à la liqueur de sulfite provenant du traitement de la pulpe de bois et capable de digérer les polluants compris dans ces résidus.

concrétisait une décision rendue quelques mois plus tôt par la Commission des brevets et justifiée essentiellement par les mêmes arguments que ceux qui avaient été retenus dans la cause Chakrabarty.

Les brevets reliés aux biotechnologies, délivrés depuis quelques années à travers le monde illustrent l'effort de recherche concenti dans ces domaines par des pays tels les États-Unis, le Japon, la France, la Grande-Bretagne, et illustrent également la préoccupation de protéger les résultats de ces recherches. Des budgets très importants sont affectés à l'obtention de brevets, par des compagnies pharmaceutiques par exemple, pour des inventions dans le domaine des biotechnologies.

C'est ainsi que dans ce domaine comme dans tous les autres domaines de l'activité économique où, pour survivre et se développer, il faut innover continuellement en prenant appui sur les découvertes scientifiques et technologiques, l'obtention d'une protection industrielle adéquate s'avère indispensable pour faire face à la concurrence.

Les brevets d'inventions constituent donc un instrument privilégié pour stimuler l'innovation. L'obtention de brevets permet à ceux qui assument l'effort (intellectuel et financier) de recherche, de pouvoir bénéficier des gains potentiels, ou tout au moins d'une partie de ceux-ci, découlant de la mise en valeur d'une invention rentable. Soulignons par ailleurs que l'investisseur tient compte, dans l'évaluation d'un projet de mise en valeur d'un invention, du niveau de protection industrielle dont bénéficie celle-ci. Pour plusieurs inventions, l'exclusivité des droits de fabrication et de vente peut constituer une condition nécessaire à leur exploitation.

L'importance de la propriété industrielle des inventioons devient encore plus évidente si on la considère dans un contexte de commerce - et donc de concurrence - international.

En vertu de la Convention internationale pour la propriété industrielle à laquelle ont adhéré la plupart des pays industrialisés, il est possible d'étendre la protection d'une invention dans tous ces pays; une protection plus étendue signifie des marchés plus importants et donc des revenus potentiels plus élevés pour l'entreprise exploitant l'invention. Et lorsque le produit est exporté vers des marchés protégés, c'est le pays où est située l'entreprise exploitante qui bénéficie d'une activité économique accrue: création d'emplois, stimulation des industries et des entreprises de services situées en amont et en aval, amélioration de la balance commerciale et, par effet d'entraînement, amélioration des possibilités de développement futur.

Si les brevets diminuent ou éliminent la concurrence pour une invention donnée (produit ou procédé), ils concourent à l'accentuer d'autres façons: on tentera de découvrir des produits améliorés ou substituts; de même pour les procédés. Et toujours en vertu de la Convention internationale, les brevets seront demandés dans plusieurs pays. Ainsi des inventions canadiennes seront brevetées dans plusieurs pays, et des inventions réalisées dans d'autres pays seront brevetées au Canada. Rappelons que seulement cinq pour cent (5%) environ des brevets délivrés au Canada le sont à des résidents canadiens...

Pour assurer sa présence dans certains créneaux spécifiques du domaine des biotechnologies, le Québec doit mettre en place un programme d'action inspiré d'une stratégie dont les ingrédients sont les suivants:

- consacrer à la recherche et au développement les efforts suffisants pour produire des connaissances et technologies nouvelles et originales;

- être attentif à protéger par brevets ou autrement, s'il y a lieu, les résultats prometteurs issus de l'effort de R & D;

- faire en sorte que des entreprises exploitent ces résultats au Québec lorsque c'est possible, opportun et rentable de le faire, de façon à exporter des produits manufacturés ayant le plus de valeur ajoutée possible.

Cette stratégie, fort simple à énoncer mais complexe à réaliser schématise en fait tout le processus de l'innovation auquel participent plusieurs intervenants. Dans ce processus, l'importance de la propriété des résultats de la R & D ne saurait être surestimée. On a rappelé précédemment le rôle incitatif des brevets, mais il y a lieu de souligner aussi que le brevet peut faciliter le transfert de l'invention du milieu de la recherche vers le milieu de l'industrie; en effet, le brevet ayant généralement la qualité de bien circonscrire l'invention, il est désigné comme l'objet de la divulgation ou du transfert, ce qui évite bien des malentendus. Plusieurs entreprises ont, par prudence, adopté comme politique de refuser de recevoir toute divulgation confidentielle de découverte ou l'invention qui n'a pas fait au préalable l'objet d'une demande de brevet.

Un autre avantage découlant de la propriété industrielle d'une invention est le pouvoir de négociation. Ce pouvoir est évidemment fonction de l'importance de l'invention, de l'étendue de sa protection, de sa rentabilité estimée, etc. Et parmi les points qui peuvent être négociés lors d'une cession de droits, il y a bien sûr le lieu d'exploitation de l'invention en cause.

Le potentiel de recherche en biotechnologies au Québec se retrouve presque exclusivement dans les universités. C'est donc avec les chercheurs et les directions de ces institutions qu'il faudra articuler une politique relative à la protection industrielle des résultats de recherche.

On constate que les chercheurs universitaires, règle générale, sont peu préoccupés de protéger les résultats de leurs découvertes. A quoi cela est-il dû? Pourquoi les inventeurs du milieu universitaire diffusent-ils leurs réalisations à tout vent plutôt que d'essayer d'en tirer profit? Générosité incontrôlée? Indifférence? Refus de toute contrainte à la libre diffusion des résultat de leurs travaux? Exisgences de la carrière scientifique universitaire?

Par ailleurs certaines dispositions de la Loi canadienne sur les brevets, notamment l'article 41, ont été à maintes reprises décriées comme n'étant pas de nature à favoriser l'innovation au pays dans les domaines des produits pharmaceutiques et alimentaires. Plusieurs entreprises pharmaceutiques ont justifié l'abandon de leurs activités de recherche au Canada en évoquant l'iniquité de certaines dispositions de la Loi sur les brevets. Ce sont là évidemment des résultats contraires à ceux habituellement recherchés par une Loi sur les brevets.

Les deux parties suivantes de ce rapport présenteront une analyse plus détaillée des questions précises identifiées dans le mandat de la mission; la dernière partie sera consacrée aux recommandations découlant de l'analyse de ces questions.

## 2. LA LOI SUR LES BREVETS

### 2.1 Le cadre institutionnel

La Loi constitutionnelle de 1867 fait du Parlement fédéral le législateur exclusif en matière de brevets au Canada. Cette disposition prévue à l'article 91-22 exclut la juridiction provinciale des interventions de nature légale ou législative relatives à la protection par voie de brevets. Ceci implique que toute modification que le Québec souhaiterait voir apporter à la législation en matière de brevets doit faire l'objet de démarches auprès du gouvernement fédéral.

### 2.2 L'article 41

L'article 41 de la Loi sur les brevets apporte des restrictions à la protection accordée aux inventions se rapportant à l'alimentation et aux médicaments (pour consommation humaine ou animale), en même temps qu'il restreint les possibilités de monopole dans les domaines de l'alimentation et des médicaments.

#### 2.2.1 Restrictions à la protection (article 41-1)

Lorsque l'invention se rapporte à une nouvelle substance préparée par un procédé chimique et destinée à l'alimentation ou à la médication, l'article 41-1 prescrit que toute revendication pour le produit sera limitée à son procédé de préparation décrit en détail et revendiqué dans le mémoire descriptif.

Cette limitation permet à un tiers de fabriquer ou vendre le même produit lorsque préparé par un autre procédé. Elle constitue une exception à la règle qui s'applique à tout nouveau produit chimique non destiné à l'alimentatin ou à la médication, selon laquelle la protection s'étend au produit lui-même de sorte

que personne ne peut fabriquer ou vendre ce produit au Canada, même s'il est préparé par un procédé différent.

2.2.2 Restrictions au monopole (articles 41-3 et 41-4)

a) Afin d'empêcher l'existence de monopoles dans le domaine alimentaire et médicinal, la Loi sur les brevets prévoit l'octroi, sur demande, d'une licence obligatoire par le commissaire, "à moins qu'il ne trouve de bonnes raisons justifiant le contraire".

Jusqu'à présent, il y a eu très peu de refus, l'Office des brevets estimant qu'il a mandat du Parlement d'accorder le plus de licences possible.

b) La licence obligatoire dans tous les droits au licencié, c'est-à-dire:

- fabriquer au Canada,
- importer en vrac,
- importer le produit fini (comprimés, capsules, etc.),
- vendre au Canada.

c) Le but visé par la Loi est de rendre l'aliment ou le médicament breveté accessible au public au plus bas prix possible, tout en accordant à l'inventeur une juste compensation pour les recherches qui ont conduit à l'invention.

d) Depuis 1969, la redevance généralement accordée dans le cadre d'une licence obligatoire est de l'ordre de 4% des ventes nettes. Par comparaison, en Grande-Bretagne où un régime de licence obligatoire existait jusqu'à il y a trois ans, la compensation variait entre 25 et 35 pour cent des ventes.

e) Si le licencié a besoin de plusieurs licences pour exploiter, la redevance de 4% est divisée entre les sociétés détentrices des brevets licenciés.

f) La cour fédérale rejette la plupart des appels et elle a clairement indiqué dans un jugement qu'elle ne renverserait une décision du commissaire des brevets que si elle était "manifestement erronée".

g) Aucune disposition dans les articles 41-3 et 41-4 ne prévoit que la redevance pourrait être plus élevée si l'invention a été réalisée au Canada.

h) Dans les autres pays industrialisés, il n'existe pas d'équivalent à la licence obligatoire dans les domaines de la médication ou de l'alimentation, à l'exception de la Nouvelle-Zélande pour la fabrication.

2.2.3 L'article 41-1 et les inventions en biotechnologie

a) La jurisprudence accumulée à ce jour ne permet pas de déterminer jusqu'à quel point les inventions en biotechnologie se rapportant à la préparation de nouveaux aliments ou médicaments seront soumises à la restriction prévue par l'article 41-1, qui limite la protection au seul procédé.

b) En ce qui concerne la modification des gènes d'un micro-organisme, on peut admettre que ni le procédé de modification ni l'organisme lui-même ne sont le fait d'un "procédé chimique". Ils ne seront donc probablement pas soumis à l'article 41-1.

c) Par contre, l'utilisation du nouveau micro-organisme pour la préparation de nouveaux aliments ou médicaments sera soumise aux restrictions de l'article 41-1 comme l'est

présentement tout procédé de fermentation, parce qu'il s'agit d'un procédé chimique.

d) Il faut noter que toute modification par la biotechnologie d'un procédé servant à préparer un aliment ou un médicament connu (v.g. lysine ou insuline) ne sera pas soumise à l'article 41-1, puisque le produit ne possède pas le caractère et la nouveauté.

2.2.4 Les articles 41-3 et 41-4 et les inventions en biotechnologie

a) Toutes les inventions en biotechnologie servant à la préparation d'aliments ou de médicaments (connus ou nouveaux) seront sujettes à la licence obligatoire.

b) Toute licence ainsi accordée pourrait être exploitée au Canada, soit pour la fabricatin locale, soit pour l'importation.

c) En ce qui concerne la fabrication au Canada, il y aurait lieu d'évaluer le nombre d'entreprises qui sont ou qui pourront s'engager dans le domaine de la biotechnologie.

On peut estimer que, règle générale, les sociétés engagées dans la recherche et dans l'exploitation d'inventions en biotechnologie ne demanderont pas de licence obligatoire. Les compagnies pharmaceutiques qui investissent lourdement en R & D sont bien placées pour comprendre que les licences obligatoires sur un produit développé par un concurrent constituent une forme inacceptable d'appropriation des résultats de la recherche d'une société, autorisée par la loi. En profitant de cette disposition législative, elles ne feraient qu'inciter les concurrents à adopter le même comportement.

d) En ce qui concerne l'importation, on peut douter qu'une source d'approvisionnement puisse se trouver dans un pays

industrialisé qui a toujours respecté les conventions internationales sur les brevets, puisque habituellement l'invention sera brevetée dans tous les pays industrialisés. Cela laisse supposer que, généralement, une source d'approvisionnement se trouvera dans la pays du bloc communiste où le brevet est difficile à défendre en cas de contrefaçon.

## 2.3 Conclusion

L'article 41 de la Loi sur les brevets (1) limite considérablement la protection des inventions; ceci ne peut qu'entraîner des effets négatifs sur la créativité de la recherche et la valorisation de ses résultats portant sur des applications alimentaires ou pharmaceutiques. Dans le domaine des biotechnologies, les restrictions découlant de l'article 41 risquent de constituer un frein à la recherche et, de ce fait, d'entraîner des conséquences très nuisibles au niveau industriel.

Aussi les membres de la mission sur la propriété industrielle sont-ils unanimement d'avis qu'il faut abolir l'article 41 de la Loi sur les brevets. Un grand nombre d'organismes canadiens sont également de cet avis. Citons, entres autres:

- Association of Canadian Community Pharmacists
- Canadian Society of Hospital Pharmacist
- Academia of Drug Patents
- Association canadienne de l'industrie du médicament
- Canadian Pharmaceutical Association
- Newfoundland Pharmaceutical Association

---

(1) Voir l'Annexe I le texte de l'article 41, alinéas 1 à 4.

- New Brunswick Pharmaceutical Association
- Canadian Foundation for the Advancement of Pharmacy
- Patent and Trademark Institute
- The Canadian Manufacturers Association
- The Canadian Chamber of Commerce

## 3. LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE ET LA RECHERCHE UNIVERSITAIRE

Approché sous l'angle des intervenants dans la recherche universitaire, le domaine des biotechnologies ne présente, en ce qui concerne la protection industrielle, aucune particularité qui le distingue des autres domaines de recherche pouvant conduire à des résultats brevetables.

Dans le présent chapitre on fera l'examen sommaire des obstacles à la pratique de la protection industrielle des résultats de la recherche universitaire, en retenant que les observations valent également pour le domaine des biotechnologies.

Seront considérés comme les intervenants dans la recherche universitaire:

- le chercheur;
- l'établissement auquel le chercheur est rattaché;
- le pourvoyeur de fonds.

Cette énumération établit les divisions du présent chapitre.

### 3.1 Les difficultés liées au chercheur

#### 3.1.1 Le manque de sensibilisation à l'utilité de la protectin industrielle

Tous les chercheurs affirmeront que la recherche est un facteur important du développement économique. Toutefois cette conviction s'appuie sur un concept bien abstrait pour le chercheur qui n'a pas expérimenté de quelque manière le phénomène de la conversion de la recherche scientifique en développement économique. Les chercheurs qui ont été impliqués dans une opération de transfert scientifique et technologique vers le milieu industriel ont pu découvrir les exigences du

processus. Dans ce processus où le savoir, la découverte, l'invention deviennent objet de prospection de marchés, instrument de concurrence, évaluation de profits anticipés, apparaît l'utilité, sinon la nécessité de la protection industrielle par voie de brevets ou autrement. La valeur d'une invention dépend très souvent de l'exclusivité de sa propriété.

Le chercheur n'est certes pas à blâmer s'il n'est pas très sensibilisé à cette question de la protection industrielle comme élément important du transfert des résultats de la recherche scientifique et technologique vers l'industrie; sa tâche première est de faire de la bonne recherche. Si sa carrière scientifique se situe dans un domaine de recherche fondamentale, ses relations avec le monde industriel sont fort probablement inexistantes ou très peu développées. Mais les bouleversements actuels et anticipés de l'économie du pays stimuleront la demande d'innovations. Pour demeurer dans le groupe des pays industrialisés, le Canada et le Québec devront innover à un rythme accéléré dans tous les secteurs industriels qu'ils désirent conserver ou conquérir. Dans ce contexte, le chercheur universitaire sera de plus en plus sollicité pour participer à des relations avec le milieu de l'industrie; il devra alors se familiariser avec les règles de la protection industrielle.

Toute démarche de sensibilisation du chercheur universitaire à la question de la protection industrielle doit être totalement épurée de toute notion de dirigisme. Il ne s'agit pas non plus de l'enrôler à son insu. Le chercheur universitaire est, règle générale, très coopératif en autant que les propositions qui lui sont faites de participer à un effort collectif aligné sur certaines priorités respectent sa liberté de chercheur universitaire. Le dialogue est nécessaire et c'est donc par le moyen de rencontres individuelles, de réunions d'information, de colloques, que le chercheur universitaire pourra se sensibiliser

davantage à l'utilité ou la nécessité de la protection industrielle, et se familiariser avec les démarches et procédures qu'elle implique.

Par ailleurs, il faut compter sur l'exemple de la réussite pour persuader. Le succès d'une invention d'un collègue contribuera à modifier une attitude sceptique vis-à-vis une politique institutionnelle en matière d'inventions. Le chercheur doit développer une attitude positive et de collaboration en regard des exigences parfois contraignantes de la protection industrielle de résultats de recherche.

Mais comme il sera souligné plus loin, la qualité de la politique institutionnelle en matière d'inventions est d'une importance déterminante.

### 3.1.2 Les exigences de la carrière scientifique

Certains facteurs de nature institutionnelle exercent sur la carrière d'un chercheur scientifique des contraintes de nature à faire passer la préoccupation de la protection industrielle bien loin dans l'ordre de ses priorités.

Pour assurer la poursuite de sa carrière scientifique, le chercheur doit, entre autres, obtenir de la communauté scientifique la reconnaissance la plus large possible. D'une part, l'obtention de cette reconnaissance lui procure une gratification personnelle stimulante: les pairs lui concèdent la réalisation de certains avancements de la science ou de ses applications; c'est là, bien sûr, une certaine forme de propriété intellectuelle. D'autre part, c'est aussi par nécessité que le chercheur aspire à être "reconnu" par la communauté scientifique nationale et internationale: en effet, les organismes de financement qui lui accordent les fonds pour ses recherches s'attendent à ce que les résultats de ses recherches soient diffusés. Il doit donc apporter la preuve qu'il a effectivement bien exécuté ses engagements.

Et pour obtenir cette reconnaissance le chercheur doit exposer à la critique de la communauté scientifique les résultats de ses recherches en les diffusant dans les médias (revues, congrès, colloques...) les mieux cotés, c'est-à-dire ceux qui ont des jurys reconnus comme exigeants. Cette diffusion permet au chercheur de démontrer sa productivité auprès des organismes subventionnaires afin d'obtenir le renouvellement du support financier requis pour la pousuite de ses travaux et ... de sa carrière. "Publier ou périr" est une maxime bien connue dans le milieu de la recherche. Cette règle du jeu favorise l'excellence de la recherche scientifique.

L'obligation de publier devient plus impérieuse dans les domaines de recherche où la compétition est plus vive. Cette obligation présente fréquemment un caractère d'urgence: publier le premier pour s'assurer la paternité de la découverte lorsque plusieurs chercheurs ou groupes de chercheurs poursuivent intensément des travaux sur le même sujet.

Dans ce contexte, il est plausible que le chercheur ne veuille pas s'embarrasser des contraintes de la protection industrielle si celle-ci ne lui apporte pas des garanties, ou tout au moins des espoirs raisonnables, que le financement de la poursuite de ses travaux ne sera pas compromis. Il faut souligner que les appréhensions des chercheurs ne sont pas injustifiées, car ce n'est que depuis quelques années seulement que les principaux organismes subventionnaires reconnaissent aux brevets et rapports de recherche commanditée une valeur lors de l'évaluation de la fiche de publications, principalement dans les domaines du génie. Toutefois comme les critères d'évaluation des organismes sont appliqués par des jurys, la plus ou moins grande conviction des membres de ces jurys quant à la valeur des brevets comme publication scientifique peut conduire à des distorsions préjudiciables au chercheur qui a obtenu des brevets.

Il semble donc qu'un moyen tout indiqué de valoriser l'importance la protection industrielle auprès du chercheur soit d'inciter les organismes de subventions à accorder un poids accru au brevet d'invention délivré - qui constitue la preuve évidente que la recherche a été de bonne qualité - et de s'assurer que les jurys appliquent rigoureusement ce critère.

### 3.1.3 L'ignorance de la littérature des brevets

L'absence de préoccupation pour la protection industrielle des résultats de la recherche, ou l'omission plus ou moins volontaire d'entreprendre les démarches en vue de protéger des résultats brevetables et susceptibles d'exploitation industrielle, ont maintenu nombre de chercheurs dans l'ignorance presque injustifiable d'une riche source de documentation scientifique de toute première importance: les brevets. Qu'il suffise de rappeler que plus de quatre millions de brevets (4 350 000 environ à la fin de 1982) ont été délivrés par le Bureau des brevets des États-Unis depuis un siècle environ, et qu'environ 5 000 brevets sont délivrés chaque mois par ce même Bureau.

Par ailleurs, une faible part des résultats publiés dans les brevets sont également publiés ailleurs dans les revues scientifiques traditionnelles. Ils ne sont pas si rares les cas où des chercheurs qui, sur la base d'une recherche exhaustive dans la littérature scientifique traditionnelle, avaient acquis la conviction d'avoit fait une découverte ou réalisé une invention, ont connu la déception de se faire démontrer que leur présumée découverte ou invention n'en était pas une, des brevets ayant été accordés sur le sujet, parfois plusieurs années auparavant.

Il y aurait donc lieu de promouvoir auprès des chercheurs la pratique - à laquelle sont déjà convertis d'ailleurs nombre d'entre eux - d'une recherche d'antériorités dans la littérature des brevets avant d'entreprendre la réalisation de travaux sur un projet de recherche. Il en résulte fréquemment des orientations

nouvelles et prometteuses pour le projet initial. A cette fin, il faut faire en sorte de faciliter aux chercheurs l'accès aux banques de données sur les brevets, et, si des argents sont disponibles, en offrir même le service gratuit.

## 3.2 Difficultés liées à l'établissement de recherche

Certains établissements universitaires n'ont pas de politique institutionnelle en matière de protection intellectuelle. Il faut présumer que cette absence de politique ne traduit pas la conviction des dirigeants de ces établissements qu'une telle politique serait inopérante par défaut de la part des chercheurs de pouvoir produire des résultats valables qui permettent son application. Une absence de politique en cette matière peut être interprétée soit comme un manque de conviction quant à l'utilité véritable d'une telle politique, soit comme un manque d'intérêt pour tout ce qui se situe en aval des résultats de la recherche.

Dans le premier cas, il peut suffire que la démonstration soit faite qu'une bonne invention ou découverte réalisée par un chercheur de l'établissement a raté ses possibilités de succès par manque de protection industrielle, pour poser le problème à l'attention de certaines autorités et pour enclencher le processus de l'adoption d'une politique institutionnelle.

Dans le cas de la seconde hypothèse, il faudrait interroger très sérieusement une telle vision du rôle de la recherche scientifique universitaire. L'on rejoint évidemment par cette hypothèse l'éventail des arguments plus ou moins conservateurs et parfois même doctrinaires contre toute attitude ou démarche qui permettrait au monde scientifique universitaire ou de se rapprocher des besoins concrets de la société, notamment de ceux du monde industriel. Certains administrateurs d'établissements universitaires défendent une vision sécurisante du monde universitaire à l'abri des problèmes générés par la

collaboration avec les milieux industriels; on aura davantage tendance à encourager les chercheurs à "semer à tout vent..." les résultats de leurs travaux.

La science n'a pas de nationalité. Ses applications, elles, en ont! Et pour que la recherche puisse avoir le maximum de retombées pour le pays où elle se réalise, il faut savoir utiliser raisonnablement l'outil de la protection industrielle.

L'absence de politique institutionnelle signifie l'absence d'une personne, d'un service ou d'un comité responsable de son application. Or cet agent responsable joue habituellement un rôle très important au niveau de la sensibilisation des chercheurs de l'établissement.

Certaines universités ont adopté une politique en matière d'inventions et de protection intellectuelle. Ces politiques établissent généralement les droits respectifs de l'inventeur et de l'institution, le partage des revenus engendrés par une invention, et aussi les procédures de cheminement et d'évaluation des dossiers.

Nous n'avons pas vérifié le bon fonctionnement de ces politiques dans les institutions où elles existent. Toutefois l'examen des politiques d'un certain nombre d'universités canadiennes révèle des éléments qui ne sont pas de nature à encourager l'inventeur. Par exemple des procédures institutionnelles trop lourdes pour le cheminement des dossiers peuvent décourager l'inventeur à entreprendre les démarches pour l'obtention d'une protection industrielle pour une présumée invention.

On constate également que certaines politiques ne sont pas très généreuses (équitables?) à l'endroit de l'inventeur quant au partage des bénéfices. Un partage peu généreux peut inciter l'inventeur à s'abstenir de protéger son invention. Il ne faut pas oublier que sans inventeur, il n'y a pas d'invention...

Une politique qui se veut incitative à inventer doit être généreuse à l'endroit de l'inventeur. Si l'inventeur s'enrichit, tant mieux! Il aura contribué par son invention excellente à enrichir le patrimoine industriel de sa région et de son pays si, bien attendu, son invention est exploitée localement. De plus, il aura démontré à d'autres chercheurs que l'excellence peut, en plus de la renommée, rapporter d'autres formes de récompenses...

## 3.3 Difficultés liées au financement de la recherche

Les politiques des pourvoyeurs de fonds concernant la propriété des inventions et découvertes réalisées dans le cadre des travaux qu'ils financent constituent un élément important de la problématique de la protection industrielle des résultats de la recherche universitaire.

Après un aperçu sommaire des diverses politiques suivies par les pourvoyeurs de fonds, nous pourrons dégager quelques considérations et suggestions utiles pour les fins du présent rapport.

Selon le type de financement qui la supporte, la recherche universitaire est dite

- "recherche subventionnée", ou
- "recherche contractuelle" (1).

Nous pouvons rattacher les diverses catégories d'organismes qui financent la recherche universitaire à chacun de ces types de financement.

---

(1) Nous présumons qu'il n'est pas nécessaire de définir la "subvention de recherche" et le "contrat de recherche". De même nous omettons ici la recherche dite "non subventionnée" que l'on rencontre principalement dans les domaines des sciences humaines et des sciences sociales.

### 3.3.1 Les subventions de recherche

Les subventions de recherche sont accordées généralement par voie de concours et visent à supporter la recherche libre, qu'elle soit fondamentale ou appliquée. Trois catégories d'organismes accordent des subventions de recherche; nous évoquerons brièvement les politiques de ces organismes en matière d'inventions, de découvertes et de brevets.

i) les organismes publics de financement de la recherche scientifique tels les conseils nationaux et provinciaux de la recherche (C.R.S.N.G., C.R.M., F.C.A.C., F.R.S.Q...)

Ces organismes ne posent aucune condition quant à la protection et la propriété d'inventions et de découvertes. Toutefois, les organismes fédéraux indiquent aux bénéficiaires de subventions qu'ils "auraient avantage à protéger leurs inventions et découvertes, particulièrement de façon à en faire bénéficier le Canada". Et ils rappellent aux bénéficiaires qu' "ils peuvent, à cette fin, consulter la Société Canadienne des Brevets et d'Exploitation limitée et recourir à ses services. Plusieurs universités ont conclu à cet effet un accord avec cette société". (1)

ii) les organismes gouvernementaux poursuivant des objectifs sectoriels, tels certains ministères (Agriculture Canada; Santé et Bien-Être social Canada; Énergie, Mines et Ressources; Agriculture, Pêcheries et Alimentation Québec; Communications Québec...) et certains organismes publics autonomes (Institut de recherche en Santé et Sécurité au Travail...) qui offrent des programmes d'assistance financière à la recherche dans les domaines sous leur juridiction.

---

(1) C.R.S.N.G. Guide des subventions, 1983-84, article 113.

Habituellement, ces organismes indiquent les thèmes prioritaires de recherche qu'ils désirent supporter. L'assistance financière accordée dans le cadre des programmes en question prend généralement la forme d'une subvention; parfois l'octroi de l'aide financière fait l'objet d'une "convention" dans laquelle apparaissent des conditions de nature contractuelle. La plupart des programmes obligent les bénéficiaires à produire un rapport détailler des travaux exécutés et stipulent des exigences ayant généralement pour effet de reconnaître aux commanditaires la propriété des inventions et découvertes.

iii) les organismes privés de financement de la recherche, telles les fondations et associations.

Certains de ces organismes (ex.: Fondation canadienne des maladies du rein, Société canadienne contre l'arthrite...) ne font aucune mention de la propriété industrielle des résultats de la recherche dans leur documentatin, alors que d'autres (ex.: Fondation canadienne des maladies du coeur...) affirment leurs droits sur toute découverte ou invention éventuelle résultant d'un projet supporté financièrement par eux.

3.3.2 Les contrats de recherche

Nous pouvons identifier deux groupes principaux de contractants:

i) le Gouvernement fédéral et le Gouvernement du Québec

Du côté fédéral, les ministères et plusieurs organismes relevant de ceux-ci "achètent" des services de recherche dans les universités par l'intermédiaire du ministère des Approvisionnements et Services (M.A.S.) qui a seul le mandat de contracter pour le compte du Gouvernement

fédéral. La politique du M.A.S. en matière de propriété industrielle des résultats des recherches réalisées sous contrat est très explicite et non négociable: tous les droits appartiennent à Sa Majesté. Les dossiers des inventions et découvertes réalisées dans le cadre des contrats avec le M.A.S. sont acheminés à la Société canadienne de Brevets et d'Exploitation limitée.

Quant aux contrats conclus avec des ministères du Québec, les conditions relatives aux inventions et brevets vont dans le sens d'en réserver la propriété au Gouvernement du Québec, ou encore de soumettre les dites inventions au Centre de recherche industrielle du Québec (CRIQ) moyennant participation aux revenus éventuels, ou encore, si l'institution contractante peut démontrer qu'elle applique une politique en matière de protection industrielle, de lui en laisser la propriété en réservant au ministère concerné un droit non exclusif et libre de redevances, d'utiliser l'invention ou d'autoriser des tiers à l'utiliser.

On observe donc du côté du Gouvernement du Québec une certaine souplesse dans l'établissement des conditions contractuelles, permettant ainsi d'adapter les modalités de chaque contrat aux circonstances particulières découlant de la nature même des travaux à exécuter, d'une situation conjoncturelle liée au projet ou à l'institution qui exécutera les travaux, etc...

ii) <u>le secteur privé</u>

La propriété des résultats constitue généralement un des éléments importants de tout contrat conclu avec une entreprise privée. Selon les circonstances particulière à un projet, la position du commanditaire sera plus ou moins exigeante, allant de la revendication de la propriété

entière et exclusive des résultats de la recherche à la revendication d'un simple droit d'option sur une licence non exclusive. Les exigences du commanditaire quant à la propriété des résultats peuvent avoir une incidence significative sur la facturation des coûts de la recherche, notamment les coûts indirects.

On a pu observer que certaines PME peu initiées au domaine de la protection industrielle préfèrent bénéficier de l'expertise de l'institution universitaire en ce domaine, en lui laissant la propriété d'inventions réalisées dans le cadre d'un contrat de recherche et de développement en échange d'un droit d'option, exclusif ou non exclusif selon le cas, sur toute licence éventuelle.

Par ailleurs, on constate que les grandes entreprises qui dont dotées d'un service de la protection industrielle, comme les entreprises pharmaceutiques, exigent habituellement de façon très ferme la propriété entière et exclusive des résultats des travaux de recherche, ainsi que le contrôle absolu sur toute publication ou autre mode de diffusion des résultats; en retour toutefois elles peuvent être disposées à reconnaître la contribution de l'inventeur et de l'institution en concédant, sous forme de forfait ou redevance, une participation aux bénéfices découlant de la commercialisation éventuelle d'un produit issu de travaux commandités.

Ce tableau si sommaire soit-il, de la gamme des obligations ou contraintes en matière de propriété industrielle accompagnant le financement de la recherche permet de formuler un certain nombre d'observations.

- Il appert qu'une politique institutionnelle en matière d'inventions dans un établissement de recherche telle une université permettra de protéger les meilleurs intérêts du

chercheur et de l'institution dans tous les cas où aucun pourvoyeur de fonds de recherche ne revendique de droits sur des inventions et découvertes susceptibles d'être brevetées et commercialisées.

- La recherche universitaire est fréquemment financée par plus d'un organisme. Il est de la responsabilité de l'institution autant que du chercheur de prévenir les conflits au chapitre de la propriété des résultats lorsqu'il y a plusieurs commanditaires. Une politique institutionnelle en matière d'invention, de découvertes et de brevets, établit des règles précises qui permettent aux personnes concernées d'évaluer plus justement les décisions à prendre pour éviter les situations potentiellement conflictuelles.

- Une expertise institutionnelle ne matière de protection intellectuelle, expertise généralement acquise dans le cadre de l'application d'une politique institutionnelle en la matière, sera un atout précieux dans la négociation de contrats de recherche principalement.

- La conclusion d'une entente avec la Société Canadienne des Brevets et d'Exploitation limitée ne peut être considérée comme une solution très incomplète à la question de la protection industrielle des résultats de la recherche si l'université a quelque intention de développer des relations avec l'industrie. Il faut comprendre que la propriété de brevets est un moyen d'intervention en milieu industriel:

  . la propriété de brevets procure le pouvoir (très relatif dans certains cas) de déterminer le point de chute des retombées de la recherche par le choix d'un licencié;

- la mise en valeur d'une invention peut être conditionnelle non seulement à l'existence d'une protection industrielle adéquate, mais aussi à la disponibilité d'une expertise que les inventeurs universitaires pourront fournir;

- les relations amorcées à l'occasion d'un transfert technologique pourront conduire à une collaboration mieux comprise entre le milieu universitaire et le milieu industriel.

## 3.4 Conclusion

L'analyse des obstacles à la protection industrielle des résultats de la recherche universitaire fait ressortir la nécessité de sensibiliser les dirigeants des universités et les chercheurs à l'importance de la protection industrielle dans le processus du transfert technologique.

Les responsables universitaires ne peuvent négliger les retombées économiques pouvant découler de certains résultats "industrialisables" de l'activité de recherche. La recherche scientifique peut être un facteur de développement économique pour une collectivité en autant, bien sûr, que l'on se préoccupe de favoriser le transfert scientifique et technologique aux entrepreneurs capables de réaliser l'innovation génératrice d'activités économiques: nouveaux produits, nouveaux marchés, nouveaux profits, nouveaux capitaux, nouveaux emplois...

## 4. RECOMMANDATIONS

### 4.1 Mesures de sensibilisation des chercheurs et des organismes de recherche

1) Organiser une première série de rencontres avec les hauts dirigeants (recteurs ou présidents, vice-recteurs) des universités du Québec et des institutions similaires pour s'assurer un appui convaincu de leur part;

2) organiser ensuite des rencontres plus élargies au niveau de chaque institution: doyens, directeurs de département, chercheurs;

3) inciter toutes les institutions concernées à se doter d'une politique structurée en matière d'inventions et de brevets;

4) inciter les organismes pourvoyeurs de fonds de recherche à accorder un poids accru au brevet d'invention dans l'évaluation du curriculum vitae d'un chercheur;

5) promouvoir auprès des chercheurs de la pratique de recherches d'antériorités dans les brevets pour compléter la recherche documentaire traditionnelle en favorisant l'accès aux banques de brevet.

### 4.2 Mesures pour favoriser l'obtention de brevets

1) Laisser au milieu universitaire la propriété des résultat de la recherche subventionnée;

2) rendre des budgets disponibles pour permettre aux institutions de financer les coûts d'obtention de la protection industrielle des inventions et découvertes, sous réserve que les institutions bénéficiaires s'engagent dans

une démarche concertée en vue de valoriser les dites inventions et découvertes;

3) assurer la formation d'agents de brevets spécialisés en biotechnologie.

4.3 Mesures législatives

Abroger dans sa totalité l'article 41 de la Loi canadienne concernant la réglementation sur les brevets et les licences obligatoires

4.4 Mesures pour prévenir les problèmes de propriété intellectuelle et industrielle sur les brevets et les licences obligatoires

1) S'assurer que la propriété intellectuelle et industrielle soit bien déterminée au moment de l'entente;

2) dans les cas de partage territorial de la propriété, prévoir ce qu'il adviendra de toute amélioration subséquente du produit ou du procédé mis au point conjointement, de façon que chacun des deux partenaires puisse bénéficier des améliorations apportées par l'autre;

3) s'entendre sur une procédure d'échange d'informations;

4) prendre connaissance de la législation de l'autre pays et s'assurer de la compatibilité de l'entente avec les lois des deux pays.

4.5 Mise en oeuvre des recommandations

Mandater un comité d'experts dans le domaine de la propriété industrielle afin d'assurer la mise en oeuvre des recommandations qui précèdent et d'en évaluer les résultats.

# ANNEXE I

## Membres de la mission ad hoc sur la propriété industrielle dans le domaine des biotechnologies

| | |
|---|---|
| Yvon Brouard | Président de la mission<br>Service des produits chimiques<br>Ministère de l'Industrie,<br>du Commerce et du Tourisme |
| Guy Drouin | Centre de recherche industrielle<br>du Québec |
| Roger Goudreau | Goudreau, Gage et Dubuc<br>Consultants en brevets<br>Montréal |
| Jean-Louis Lareau | Vice-rectorat à la recherche<br>Université de Sherbrooke |
| Michel Paquet | Service de la recherche<br>Ministère de la Justice |
| Théodore Wildi | Département de génie électrique<br>Université Laval |
| Rafic Nammour | Secrétaire à la mission<br>Secrétariat à la science et à<br>la technologie |

## ANNEXE II

### Loi sur les brevets (1)

41. (1) Lorsqu'il s'agit d'inventions couvrant des substance préparées ou produites par des procédés chimiques et destinées à l'alimentation ou à la médication, le mémoire descriptif ne doit pas comprendre les revendications pour la substance même, excepté lorsque la substance est préparée ou produite par les modes ou procédés de fabrication décrits en détail et revendiqués, ou par leurs équivalents chimiques manifestes.

(2) Dans une action en contrefaçon de brevet où l'invention couvre la production d'une substance nouvelle, toute substance formée des mêmes composants et éléments chimiques et, en l'absence de preuve contradictoire, censée avoir été produire par le procédé breveté.

(3) Lorsqu'il s'agit d'un brevet couvrant une invention destinée à la préparation ou à la production d'aliments, ou susceptible d'être utilisée à de telles fins, le commissaire, à moins qu'il ne trouve de bonnes raisons justifiant le contraire, doit accorder à quiconque en fait la demande une licence limitée à l'utilisation de l'invention pour les fins de préparation ou de production d'aliments, mais pour nulle autre fin; et, en arrêtant les conditions de cette licence et en fixant le montant de la redevance ou autre considération à payer, le commissaire doit tenir compte de l'opportunité de rendre l'aliment accessible au public au plus bas prix possible tout en accordant à l'inventeur une juste rémunération pour les recherches qui ont conduit à l'invention.

---

(1) S.R., c. P-4, modifié par 1970-71-72, c.1

(4) Si, lorsqu'il s'agit d'un brevet couvrant une invention destinée à des médicaments ou à la préparation destinée à des médications ou à la préparation ou à la production de médicaments, ou susceptible d'être utilisée à de telles fins, une personne présente une demande pour obtenir une licence en vue de faire l'une ou plusieurs des choses suivantes comme le spécifie la demande, savoir:

a) lorsque l'invention consiste en un prodécé, utiliser l'invention pour la préparation ou la production de médicaments, importer tout médicament dans la préparation ou la production duquel l'invention a été utilisée ou vendre tout médicament dans la préparation ou la production duquel l'invention a été utilisée, ou

b) lorsque l'invention consiste en autre chose qu'un procédé, importer, fabriquer, utiliser ou vendre l'invention pour des médicaments ou pour la préparation ou la production de médicaments.

le commissaire doit accorder au demandeur une licence pour faire les choses spécifiées dans la demande à l'exception de celles, s'il en est, pour lesquelles il a de bonnes raisons de ne pas accorder une telle licence; et, en arrêtant les conditions de la licence et en fixant le montant de la redevance ou autre considération à payer, le commissaire doit tenir compte de l'opportunité de rendre les médicaments accessibles au public au plus bas prix possible tout en accordant au breveté une juste rémunération pour les recherches qui ont conduit à l'invention et pour les autres facteurs qui peuvent être prescrits.

# LA BIOSÉCURITÉ

Rapport de la mission ad hoc
sur la biosécurité

# TABLE DE MATIÈRES


| | | |
|---|---|---|
| Chapitre I: | Introduction | 1 |
| 1.1 | Perspectives et contexte du rapport | 1 |
| 1.2 | Le mandat de la mission | 2 |
| 1.3 | Les travaux de la mission | 2 |
| Chapitre II: | Préambule | 5 |
| Chapitre III | Biotechnologies et biosécurité | 7 |
| Chapitre IV | Études des réglementations en vigueur | 9 |
| 4.1 | Canada | 9 |
| 4.2 | États-Unis | 12 |
| 4.3 | Grande-Bretagne | 14 |
| 4.4 | France | 15 |
| 4.5 | Autres pays | 15 |
| 4.6 | Conseil des communautés européennes | 16 |
| 4.7 | Sommaire | 17 |
| CHAPITRE V: | Situation au Québec | 21 |
| CHAPITRE VI: | Sommaire des recommandations | 25 |

| | | |
|---|---|---|
| Annexe I | Liste des membres de la mission ad hoc sur la biosécurité | 27 |
| Annexe II: | Draft of a statement from the ESF liaison committee on recombinant DNA research | 29 |
| Annexe III: | Council of the european communities, Council recommandation of 30.6.1982 concerning the registration of work involving recombinant deoxyribonucleic acid (DNA) | 31 |

# CHAPITRE I Introduction

## 1.1 Perspectives et contexte de l'intervention

Dans la mise en oeuvre de son programme d'intervention pour le développement de la recherche en biotechnologies, le gouvernement du Québec reconnaissait que trois objectifs primordiaux devaient être poursuivis pour permettre au Québec de se tailler une place de choix dans ce domaine: développer les ressources humaines, faciliter le transfert des connaissances du laboratoire vers l'industrie et mobiliser des moyens financiers suffisants.

La réalisation de ces objectifs s'appuie sur une cohorte de mesures visant tour à tour chacun de ces objectifs. Toutefois, conscient que certaines facettes des biotechnologies échappent à une politique d'ensemble et font davantage appel à l'expertise et à l'expérience de spécialistes, le programme gouvernemental - A l'heure des biotechnologies - proposait déjà dans sa version préliminaire, de consultation, la mise sur pied de groupes de travail - ou de missions - chargés de faire des recommandations sur certaines questions relatives au développement biotechnologique du Québec. Cinq de ces groupes ont été mis sur pied avec mandat d'étudier les questions suivantes:

1) la technologie des fermentations;

2) l'opportunité et les conditions de création d'une banque de souches;

3) la propriété industrielle;

4) la biosécurité;

5) la formation en biotechnologies.

Le présent rapport traite de façon plus particulière des mesures de biosécurité prévues dans différentes législations, réglementations ou directives et qui ont des incidences sur plusieurs secteurs d'activité dont celui des biotechnologies.

## 1.2 Le mandat de mission

Le mandat confié aux membres de la mission (la liste des membres figure à l'annexe I du présent rapport) par le ministre délégué à la Science et à la Technologie le 22 mars 1982 comportait les éléments suivants:

a) d'étudier les réglementations en vigueur dans les différents pays où les bioindustries ont déjà commencé à naître ou sont déjà en opération, notamment aux États-Unis, en France, au Japon et au Canada;

b) d'étudier la situation des laboratoires québécois universitaires et, le cas échéant, industriels;

c) de faire toute recommandation jugée utile pour assurer la sécurité des travailleurs et du public, en accord avec les lois existantes.

## 1.3 Les travaux de la mission

Les membres de la mission siégeaient tous à titre personnel; leurs recommandations n'impliquent donc aucunement les institutions auxquelles ils sont rattachés.

Les membres se sont réunis en six occasions afin de discuter des différents points du mandat. Au cours d'une rencontre la mission a invité le docteur Francis S. Rolleston, président du Comité des risques biologiques du Conseil de recherches médicales du Canada, à venir faire part de l'expérience canadienne en matière de contrôle

des manipulations génétiques.

A la suite de l'analyse de la situation qu'ils ont effectuée, les membres de la mission proposent ci-après quelques recommandations.

## CHAPITRE II PRÉAMBULE

L'avènement des nouvelles techniques du génie génétique a ouvert de nouveaux horizons à l'utilisation de matériel biologique en vue d'obtenir des produits bien identifiés.

Devant ces nombreuses possibilités de mise en application et face aux faibles connaissances d'alors sur les dangers potentiels découlant des techniques de recombinaison de l'ADN, la communauté scientifique elle-même s'est imposée dès 1974 un moratoire sur l'utilisation de ces techiques.

Ce n'est qu'en juin 1976, seize mois après la conférence d'Asilomar, que le National Institute of Health des Etats-Unis édicte ses premières directives devant être respectées par les bénéficiaires de subventions gouvernementales.

Comme le champ d'application des biotechnologies recouvre des domaines diversifiés d'activités, il nous a semblé nécessaire de tenir compte de cette réalité pour l'évaluation des problèmes de biosécurité reliés à ces diverses activités. A cette fin, les biotechnologies ont été subdivisées en 3 champs principaux d'application;

1) la manipulation génétique des molécules d'ADN et leur insertion dans divers hôtes;

2) l'utilisation de cellules animales, de leurs virus et des hybrides cellulaires (hybridomes);

3) l'utilisation de microorganismes modifiés ou non à l'échelle industrielle, incluant les fermentations.

Jusqu'à récemment, les discussion portant sur les problèmes de biosécurité ont été confinées au domaine des manipulations génétique des molécules d'ADN. Au Canada, on a aussi décidé en 1976 de

réglementer en plus l'utilisation des cellules et de leurs virus. Le comité n'a pu identifier d'études et/ou de réglementation particulière sur l'utilisation à l'échelle industrielle de microorganismes modifiés ou non. Cette étude des réglementations en vigueur dans divers pays a donc porté essentiellement sur les manipulations génétiques de l'ADN. En second lieu, nous avons subdivisé en deux niveaux les risques biologiques découlant de l'utilisation des techniques biotechnologiques: d'une part les risques pour l'utilisateur et d'autre part les risques pour l'environnement.

De plus, au cours de ses travaux, la mission a pu constater que d'autres législations s'appliquaient également, comme à tous les secteurs d'activités, au secteur des biotechnologies. Ainsi, les membres de la mission ont identifié, pour le Québec en particulier, ces législations pouvant limiter le développement des biotechnologies.

Ces subdivisions bien qu'arbitraires, permettent de mieux identifier les problèmes de la règlementation dans l'utilisation des biotechnologies.

Les membres de la mission ont donc choisi de présenter une analyse comparative sommaire des différentes directives sur les ADN recombinants en vigueur dans différents pays. Dans un second temps et pour le Québec uniquement, le rapport identifiera des lois et des règlements canadiens et québécois, qui ont un impact sur les biotechnologies.

## CHAPITRE III Biotechnologies et biosécurité

La biotechnologie est définie comme étant l'ensemble des méthodes, des procédés et des techniques qui, appliqués à des micro-organismes, à des cellules animales ou végétales, ou des fractions de celles-ci, visent à réaliser, à produire des molécules nouvelles, des cellules nouvelles ou des organismes nouveaux(1).

Parmi ces méthodes et techniques certaines remontent à fort longtemps, notamment les fermentations à destination alimentaire (pain, vin, fromage, etc.) ou pharmaceutique (antibiotiques, vaccins, etc.) alors que d'autres, comme le génie génétique et la fusion cellulaire, n'ont été mises au point que récemment.

D'ailleurs, l'avènement de ces nouvelles techniques ouvre de nouveaux horizons d'application aux biotechnologies. C'est aussi à cette époque que les questions de biosécurité et de bio-éthique en rapport avec certains travaux scientifiques ont connu une publicité considérable. Non pas parce que ces techniques du génie génétique sont beaucoup plus dangereuses que d'autres, comme l'expérimentation avec des micro-organismes pathogènes, mais plutôt parce qu'elles ouvrent la voie à plusieurs possibilités dont les effets ne peuvent être évalués actuellement.

C'est ainsi que dès 1974 la communauté scientifique, elle-même partagée sur la question, impose un moratoire quant à l'utilisation des techniques de recombinaison de l'ADN. D'une part, certains envisagent avec optimisme de nombreuses possiblités de mise en application (fabrication de nouveaux produits, remplacement de procédés chimiques onéreux, amélioration des espèces, etc.) alors que d'autres, au contraire, imaginent des scénarios des plus pessimistes

---

1 A l'heure des biotechnologies, Programme d'intervention pour le développement de la recherche en biotechnologies au Québec, Phase 1: 1982-1987, Secrétariat à la science et à la technologie, juillet 1982.

(création de "monstres", déséquilibration de la nature, résistance accrue aux antibiotiques connus, etc.). La durée de ce moratoire est d'assez courte durée car les pressions diverses du milieu scientifique et des industriels permettent de reprendre les travaux sur les manipulations d'ADN dès que les biologistes se sont donnés des normes de sécurité au cours d'une conférence tenue à Asilomar en 1975.

Seize mois plus tard, le National Institute of Health (NIH) des États-Unis édicte les premières directives sur les manipulations d'ADN recombinant devant être respectées par tous les bénéficiaires de subventions gouvernementales. Plusieurs autres pays emboîtent alors le pas et émettent tour à tour des directives de même nature.

Depuis, les dangers conjecturaux tant craints en 1974 s'étant estompés, la plupart des directives originales ont été assouplies.

## CHAPITRE IV Étude des règlementations en vigueur

### 4.1 Canada

Suite à la conférence d'Asilomar, le Conseil de recherches médicales du Canada CRM forme en 1975 un comité consultatif de 8 membres chargé d'établir des directives canadiennes visant à réglementer les expériences comportant de potentiels risques biologiques. Dans un rapport remis en 1976, ce comité émet un certain nombre de directives, comparables mais non identiques à celles du National Institute of Health (NIH) américain. En plus des expériences sur la manipulation des molécules d'ADN produites par recombinaison, ce rapport élargit le champ d'application des directives en incluant la manipulation des cellules animales et de leurs virus.

En 1978, suite aux pressions des scientifiques qui considèrent les directives canadiennes trop strictes, et devant l'absence d'évidences de risques biologiques dans les manipulations de molécules d'ADN, le comité permanent de biosécurité du CRM présente successivement une deuxième puis une troisième version comportant des allègements quant au confinement physique des expériences en recombinaison génétique. Par ailleurs, le comité maintient ses directives initiales sur la manipulation et l'expérimentation sur les cellules, leurs hybrides et leurs virus.

Ces directives s'appliquent aux travaux de recherches subventionnés par le Conseil de recherches médicales du Canada; la plupart des autres organismes subventionnaires (CRSNG, INC, FRSQ, FCAC) acceptent les directives du CRM et recommandent leur application à leurs "grantees".

Dans ces directives, le Conseil de recherches médicales opte pour une vision décentralisée du contrôle et de l'application des règles de sécurité en matière de risques biologiques. Dès lors le chercheur est le premier responsable de l'évaluation de l'état adéquat des

installations physiques et de l'observation des directives de travail par le personnel impliqué dans son laboratoire (1, 2).

Cette responsabilité est partagée au second niveau par l'institution où oeuvre le chercheur. Cette dernière doit élaborer des méthodes d'identification des recherches comportant des risques biologiques, s'assurer que le chercheur impliqué et le personnel technique ont la formation requise et évaluer l'état des installations physiques concernées. A cette fin, les universités ou les instituts impliqués constituent des comités locaux qui examinent les demandes provenant de leur institution et transmettent leurs recommandations aux organismes subventionnaires impliqués (3).

De son côté, le Conseil de recherches médicales se réserve un rôle de conseil et d'information auprès des comités locaux d'étude des risques biologiques.

Cette décentralisation des contrôles favorise une prise en charge des responsabilités au niveau local et élimine la nécessité de constituer un système de contrôle central coûteux et difficile d'application. L'expérience acquise au cours des dernières années révèle que les institutions ont, dans la majorité des cas, pris cette responsabilité au sérieux en constituant des comités internes composés de scientifiques et parfois de représentants du public. Certains de ces comités ont étendu leur mandat en allant au-delà des directives émises par le CRM.

---

1 Directives concernant la manipulation de molécules d'ADN produites par recombinaison et des cellules et virus animaux 1980, Conseil de recherches médicales du Canada.

2 Le Laboratoire des biorisques (Supplément aux directives du CRM), 1980, Conseil de recherches médicales du Canada.

3 Le laboratoire de biorisques, op. cit.

Ces directives ne s'appliquent qu'aux projets de recherche subventionnés par les organismes pourvoyeurs mentionnés précédemment. Elles n'ont pas force de loi. Cependant le chercheur principal et le représentant de son institution s'engagent à les respecter.

Les milieux industriels ne sont donc soumis actuellement à aucune loi ou directive gouvernementale en ce qui concerne les manipulations génétiques. Ce problème a été étudié dès 1977 par le ministère de la Santé et du Bien-être social Canada et le ministère d'État à la Science et à la Technologie. Devant l'absence de pression publique d'une part et d'autre part l'absence d'évidence de risques concrets et mesurables, ces organismes décident de ne pas réglementer, pour l'instant, ce secteur d'activités.

Ceci ne signifie pas pour autant que les milieux non soumis aux directives du CRM n'ont aucune responsabilité quant à la sécurité de leurs travailleurs et du public. En effet, la responsabilité civile de l'industrie biotechnologique est la même que celle des autres milieux industriels ou publics. Comme les normes et directives du CRM sont largement diffusées et d'application facile, on peut espérer que l'industrie biotechnologique québécoise s'y conformera. L'absence actuelle d'intervenants québécois au niveau de l'industrie biotechnologique nous empêche d'évaluer l'application de directives du CRM à ce niveau. Il est à noter cependant qu'aux États-Unis certaines compagnies (1) se conforment volontairement aux directives du NIH qui, comme au Canada, ne sont pas obligatoires en milieu industriel.

---

1 Relations of Science, Government and Industry: The case of Recombinant DNA, In The 5 year Outlook on Science and Technology, 1981, National Science Foundation.

## 4.2 États-Unis

Aux États-Unis, les directives du NIH s'appliquent spécifiquement aux recherches portant sur l'ADN recombinant (1). Les chercheurs oeuvrant dans ce domaine et désirant bénéficier d'une subvention de n'importe laquelle des agences fédérales doivent obligatoirement s'y soumettre; la non observance de ces directives peut impliquer le retrait de la subvention par le pourvoyeur de fonds. D'ailleurs un chercheur de l'université de Californie à Los Angeles s'est récemment vu retirer 190 000 $ de subvention du National Heart, Lung and Blood Institute et du National Cancer Institute pour avoir violé certaines parties de ces directives (2, 3).

Par ailleurs, ces directives ne s'appliquent pas obligatoirement aux projets de recherche réalisés dans les milieux non-subventionnés par les agences fédérales. Ainsi, toute la recherche industrielle portant sur du matériel recombiné n'est soumise à ces directives que de façon volontaire. Il en est de même pour toute utilisation industrielle de micro-organismes modifiés.

Cependant au moins un état américain, celui de New-York, a adopté une législation rendant obligatoire le respect des directives du NIH par tous les laboratoires, tant universitaires qu'industriels, utilisant les techniques de recombinaison de l'ADN (4) sur son territoire.

Tout comme au Canada, les directives américaines décrivent à la fois différents niveaux de confinement physique et différents niveaux de confinement biologique selon les risques conjecturaux des expériences entreprises avec les ADN recombinants.

---

1 Guidelines for research involving recombinant DNA molecules, Avril 1982. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health.

2 Cline loses two NIH grants, Science, décembre 1981, p. 1220.

3 Martin Cline loses appeals on NIH grant, Science, octobre 1982, p. 31.

4 Laws of New York 1978, Chapter 488.

La première version de ces directives a vu le jour en juin 1976. En évolution constante depuis, la version actuellement en vigueur délègue à des comités institutionnels de biosécurité toute l'autorité voulue pour l'application de ces directives.

Ces comités locaux doivent être formés d'au moins cinq membres dont deux qui ne sont pas directement affiliés à l'institution. Ces deux personnes doivent représenter les intérêts de la communauté avoisinante sur les questions de santé et de protection de l'environnement. En plus, un des membres de ces comités locaux doit faire partie du personnel technique de laboratoire sans toutefois être détenteur d'un doctorat.

Une récente étude effectuée en Californie révèle une importante variabilité dans la composition de ces comités locaux et dans leurs méthodes d'évaluation des projets. Néanmoins, l'étude démontre en outre que la participation du public a été constructive en permettant d'élargir le champ des discussions du comité et de procéder à un examen plus critique des projets de recherche. (1)

Donc aux États-Unis, tout comme au Canada du moins, le gouvernement préfère établir un cadre de directives dont l'application revient à des comités locaux. Il faut cependant se souvenir que ces directives sont constamment remises en question par les chercheurs et les autorités gouvernementales. Ainsi, sont-elles régulièrement, à tous les trois mois environ, l'objet de modifications assouplissant certains points ou précisant certaines responsabilités.

---

1 Institutional biosafety committees and public participation: assessing an experiment, Nature, mai 1982, p. 11.

## 4.3 Grande-Bretagne

En Grande-Bretagne, le contenu des directives est semblable à celui de directives américaines en dépit de leur origine qui découle ici d'une loi existante (1). En effet, en vertu d'une loi de 1974 sur la santé et la sécurité au travail, le gouvernement britannique a endossé les recommandations d'un comité précisant les règles de sécurité à observer dans le cas des recherches portant sur l'ADN recombinant. De plus, les laboratoires, tant industriels qu'universitaires, où s'effectuent des recherches sur l'ADN, doivent nécessairement aviser deux agences gouvernementales: le HSE (Health and Safety Executive) et le GMAG (Genetic Manipulation Advisory Group).

Ici aussi, la responsabilité d'application des directives du GMAG incombe à des comités locaux de biosécurité. Ces comités sont formés de scientifiques et de responsables de l'administration de l'institution.

Finalement, il est intéressant de noter que le parlement britannique favorise le dialogue avec les autres nations sur toutes les questions relatives à la biosécurité. Ainsi, dès mars 1981, le parlement britannique accepte l'idée de réglementations supranationales qui pourraient être formulées, par exemple, par la Communauté Européenne et qui permettraient une plus grande flexibilité pour l'avenir.

---

(1) Genetic manipulation, Regulations and Guidance Notes. Health and Safety Commission, 1978.

## 4.4 France

La situation en France est comparable à celle observée précédemment aux États-Unis (1). Une Commission de la Délégation générale à la recherche scientifique et technique (DGRST) établit des directives auxquelles doivent se conformer les chercheurs affiliés à différents organismes signataires d'une convention avec la DGRST ou désirant obtenir des crédits de ces organismes pour leurs travaux de recherches. Le cas échéant, les chercheurs doivent déposer auprès de la Commission de la DGRST une description du projet où sont notamment consignés des renseignements administratifs et techniques.

La responsabilité d'application de ces directives relève cependant de comités locaux auprès des institutions où sont effectuées des recherches sur les ADN recombinants.

Quant aux directives elles-mêmes, elles suivent d'assez près celles du NIH des États-Unis: quatre niveaux de confinement physique et quatre niveaux de confinement biologique y sont décrits.

De plus, tout comme les autres pays, la France remet continuellement en question ces directives. Ainsi ne faut-il pas se surprendre de noter un assouplissement de ces directives au fur et à mesure que les connaissances scientifiques sur les dangers potentiels des manipulations de l'ADN s'accroissent.

## 4.5 Autres pays

Plusieurs autres pays dont les Pays-Bas, l'Allemagne, la Belgique, la Suisse et le Japon ont émis des directives ou des règlements afin de fournir un cadre précis à l'intérieur duquel peuvent s'effectuer

(1) Rapport du groupe de réflexion sur la sécurité des applications industrielles des biotechnologies, Ministère de l'Industrie, Mai 1981.

les recherches portant sur l'ADN recombinant. Ces pays adoptent sensiblement les mêmes solutions que les États-Unis. Notons cependant que ces directives nationales particulières peuvent être un peu plus strictes comme c'est le cas notamment au Japon (1).

## 4.6 Conseil des communautés européennes

Bien que différents états de la communauté européenne aient élaboré individuellement des directives pour les études sur les molécules d'ADN recombinant, le Comité de liaison sur l'ADN recombinant de l'ESF (European Science Foundation) a tenté de les harmoniser notamment parce que les modifications apportées aux directives après 1978 variaient considérablement d'un pays à l'autre. Dans son communiqué final du 15 janvier 1981, (2) le comité est d'avis que le travail sur les molécules d'ADN obtenues par recombinaison ne comporte pas de risques biologiques particuliers et plus élevés que ceux des laboratoires de microbiologie traditionnelle. En conséquence, il réaffirme qu'il n'y a pas, à ce stage, de justification scientifique pour établir une législation particulière sur la recherche dans ce domaine.

Par ailleurs, le Conseil des communautés européennes après examen des recommandations du parlement européen, du Comité économique et du Comité social, recommande aux états membres l'adoption d'un certain nombre de lois, de directives et de procédures administratives uniformes, dans tous les pays, pour les travaux de recherches sur les molécules d'ADN (3). En résumé tout laboratoire désirant entreprendre un travail dans ce champ d'activité doit avertir le responsable national ou régional si possible avant le début

(1) Biotechnology Newswatch, 6 septembre 1983, p. 3.
(2) Voir en annexe II
(3) Voir en annexe III

des travaux. Cet avis doit être accompagné de la partie du protocole nécessaire à l'évaluation de la sécurité, une liste des mesures de protection et une description des compétences du personnel impliqué. Cet avis est classé et peut être, au besoin, consulté par un groupe d'experts après l'accord des autorités concernées.

Il s'agit donc de l'inscription obligatoire de tous les intervenants publics ou privés à un fichier national ou régional selon les politiques du pays impliqué. Les demandes n'ont pas à être évaluées et approuvées mais seulement répertoriées pour usage éventuel si les risques conjecturaux s'avéraient réels ultérieurement.

## 4.7 Sommaire

L'analyse des réglementations régissant les manipulations génétiques des molécules d'ADN dans les pays étudiés, révèle deux tendances générales: de 1978 à 1982, on observe d'abord un allègement rapide des normes de confinement physique et on note ensuite une nette tendance à décentraliser le contrôle de l'application des directives. Plusieurs raisons expliquent ces tendances.

D'une part, les risques biologiques tant craints en 1975 n'ont jamais été confirmés et demeurent conjecturaux. De fait, dans la majorité des cas, l'utilisation de cette technologie ne requiert pas de mesures sécuritaires autres que celles utilisées couramment en microbiologie classique. Certaines expériences exigent cependant l'utilisation de méthodes sécuritaires plus élevées mais qui ne sont pas tellement différentes de celles déjà utilisées dans les milieux publics ou privés, pour la manipulation d'organismes pathogènes ou de substances toxiques.

D'ailleurs, le comité européen de liaison de l'ESF ne voit pas la nécessité d'entreprendre d'autres études sur les risques potentiels de

cette technologie [1]. Quant à la Commission d'enquête sur les problèmes d'éthique posés par la recherche médicale, biomédicale et behavioriste, mise sur pied par le Président des États-Unis en 1980 et regroupant des chercheurs de différentes universités américaines, elle concluait récemment que les problèmes de sécurité reliés à ce secteur technologique ne devraient pas être considérés comme différents de ceux rencontrés dans d'autres secteurs d'activité industrielle [2].

D'autre part, il semble que la décentralisation ait obligé les milieux impliqués à prendre leur responsabilité quant à l'observance des directives. Même les milieux industriels, qui ne sont pas habituellement d'ardents partisants de réglementations centralisées, ont choisi volontairement dans plusieurs cas d'appliquer les directives du NIH et se sont constitués des comités locaux de biosécurité.

Nous avons cependant noté qu'en dépit d'une certaine tendance vers un relâchement des directives, celles-ci subsistent toujours et demeurent obligatoires pour les bénéficiaires de subventions gouvernementales. Dans bien des cas, les compagnies oeuvrant dans le domaine du génie génétique préfèrent se soumettre volontairement à ces directives plutôt que d'avoir à respecter des réglementations ou législations diverses relevant des autorités municipales, provinciales, étatiques ou nationales. C'est notamment la situation qui prévaut aux États-Unis.

Quant aux pays de la communauté européenne, ils se dirigent davantage vers une répertoriation des travaux que vers une réglementation stricte telle que pratiquée jusqu'à ce jour par certains états membres.

---

(1) Voir en annexe II

(2) Splicing life. The social and ethical issues of genetic engineering with human beigns. President's commission for the study of ethical problems in medecine and biomedical and behavioral research. Novembre 1982.

On se doit aussi de considérer qu'il est extrêmement difficile de légiférer dans un domaine où des changements rapides se produisent sans cesse. D'ailleurs, le groupe de travail sur la biotechnologie, mis sur pied par le ministre d'État chargé des Sciences et de la Technologie au Canada, note que les directives du CRM sont satisfaisantes et qu'une loi les rendant obligatoires en réduirait la souplesse de fonctionnement tout en étant inappropriée dans des domaines où les changements se bousculent.

Le rapport de ce groupe recommande en outre que le CRM continue d'établir des directives en les améliorant au besoin et que le ministère de la Santé et du Bien-être social établisse un système volontaire d'application qui permette aux industries de se conformer à ces directives (1).

De même un comité d'experts internationaux, réunis par l'OCDE en mars 1982, reconnaissait notamment que le cadre général des règlements et directives existants semble approprié. Ces experts soulignent qu'il faut éviter d'en arriver à des textes de loi de plus en plus contraignants et à des réglementations restrictives à l'excès afin de ne pas entraver lourdement les progrès des biotechnologies (2).

Les membres de la mission endossent ces différentes positions et n'estiment pas opportun que le gouvernement du Québec légifère d'une manière particulière afin de restreindre les travaux portant sur les recombinaisons génétiques

(1) Biotechnologies: Un plan de développement pour le Canada. Rapport du Groupe de travail sur la biotechnologie présenté au Ministre d'État chargé des Sciences et de la Technologie, Février 1981.

(2) Biotechnologies: Tendances et perspectives internationales, OCDE, 1982.

## CHAPITRE V Situation au Québec

Comme on l'a mentionné précédemment, les chercheurs québécois oeuvrant dans le domaine des manipulations génétiques et qui désirent obtenir des subventions des deux ordres de gouvernement doivent obligatoirement se soumettre aux directives du CRM. Quant au secteur bioindustriel, rien ne l'oblige à se soumettre à ces directives si les industries ne sont pas bénéficiaires d'une subvention gouvernementale. Il est aussi approprié de noter l'inexistence relative de bioindustries au Québec.

Par ailleurs, tous les laboratoires, tant industriels qu'universitaires, doivent-ils se soumettre à plusieurs lois ayant pour effet de limiter l'utilisation de micro-organismes ou du moins d'en limiter les effets potentiellement néfastes soit sur la population, sur les travailleurs ou sur l'environnement en général.

Ainsi, les microorganismes utilisés, qu'ils soient modifiés ou non, doivent être approuvés par le ministère de la Santé et du Bien-être Social, s'ils ont une incidence sur la santé humaine, ou par le ministère de l'Agriculture s'ils ont une incidence sur le cheptel canadien ou sur l'agriculture. Ces ministères fédéraux émettent des permis spéciaux à tous ceux qui, désirant travailleur avec des souches jugées dangeureuses, peuvent démontrer la nécessité de l'utilisation de ces souches et prouver qu'ils en font un usage sécuritaire.

Par ailleurs, la réglementation du "Food and Drug Act" régit la mise en marché de produits alimentaires ou pharmaceutiques qu'ils soient obtenus par des méthodes biologiques ou par des méthodes conventionnelles. Dans le cas particulier des médicaments, plusieurs étapes doivent être franchies avant que le produit puisse être mis en vente auprès des consommateurs.

Au Québec plus particulièrement, la Loi sur la Qualité de l'Environnement (L.R.Q. c. Q-2) impose des restrictions quant au déversement dans l'environnement de substances jugées polluantes.

De plus, en cas de déversement accidentel, un organisme spécifique, Urgence environnement, est mandaté afin de limiter les dégats dès qu'un accident est signalé. Il faut noter dans ce cas que l'entreprise responsable du déversement demeure civilement responsable des dégats causés et doit assumer les coûts de restauration. De plus, le Règlement relatif à la qualité du milieu de travail, découlant de cette loi, fixe certains aspects de la qualité du milieu de travail.

Finalement, les travailleurs québécois oeuvrant dans des laboratoires universitaires ou industriels, sont protégés par les dispositions de la Loi sur la Santé et Sécurité au travail (L.R.Q. c. S-2.1). À cet effet, la Loi prévoit la mise en place des programmes de prévention dans des secteurs jugés prioritaires.

Il semblerait néanmoins utile de sensibiliser les responsables d'Urgence Environnement et de la Commission de la Santé et Sécurité au travail à la nécessité de s'intéresser au développement de ce secteur d'activités qu'est l'utilisation des micro-organismes à des fins industrielles.

D'ailleurs, il semble important de pouvoir compter sur une documentation pertinente décrivant la nature des micro-organismes éventuellement impliqués dans un accident. À cet effet, les membres de la mission considèrent intéressante l'approche du Conseil des Communautés Européennes qui consiste à rendre obligatoire l'inscription, auprès d'un organisme reconnu, de tous les projets de recherche ou d'utilisation de micro-organismes modifiés par les techniques de recombinaison de l'ADN. Nous suggérons donc que le Secrétariat à la science et à la technologie établisse dans les meilleurs délais un tel fichier où seraient regroupées les informations suivantes:

- une description des lieux et des équipements;
- une liste des mesures de biosécurité en place notamment la

supervision médicale;

- une description de la formation du personnel travaillant avec les micro-organismes modifiés;
- une description des microorganismes utilisés.

Cette inscription obligatoire n'entraînerait cependant pas de modifications à l'application des directives existantes. Compte tenu de l'absence de risques autres que conjecturaux et, par voie de conséquence, de méthodes objectives de les évaluer, il ne nous semble pas approprié, à ce stade, d'établir une législation particulière rendant obligatoire des directives sur la manipulation de l'ADN. Les comités locaux des universités semblent jouer le rôle qui leur est dévolu dans les directives du CRM et les industries qui le désirent peuvent s'y soumettre volontairement.

Néanmoins, les membres de la mission recommande la constitution d'un secrétariat permanent, rattaché au Secrétariat à la science et à la technologie dont les fonctions seraient les suivantes:

1. Rassembler et fournir à quiconque en fait la demande toute l'information relative à la biosécurité, i.e. l'ensemble des lois, règlements ou directives qui ont une incidence sur l'utilisation des microorganismes;

2. constituer le fichier décrit ci-dessus (page 22);

3. faire appel au besoin à des spécialistes pour l'étude ad hoc de problèmes particuliers;

4. assister Urgence Environnement et la Commission de la Santé et Sécurité au travail dans l'étude des problèmes rencontrés par ces organismes et qui ont trait à l'utilisation de micro-organismes.

## CHAPITRE VI Sommaire des recommandations

Les membres de la mission ont acquis la conviction que les biotechnologies ne sont pas plus dangereuses pour les travailleurs et l'environnement que bien d'autres technologies présentement en usage. Il s'agit davantage de s'assurer de l'application des lois et des règlements existants plutôt que de limiter le développement de ce secteur par une législation particulière qui pourrait s'avérer excessive. La mission recommande plutôt un train de mesures visant à faire connaître et à faire respecter les lois existantes qui ont une incidence sur les biotechnologies.

Les membres de la mission sur la biosécurité recommandent donc au ministre délégué à la Science et à la Technologie de:

### Recommandation 1

Mettre sur pied un secrétariat permanent chargé notamment de rassembler toute l'information relative aux différentes lois et réglementations qui s'appliquent aux secteurs couverts par les biotechnologies et de diffuser cette information;

### Recommandation 2

Constituer un fichier central où tous les chercheurs utilisant les techniques de recombinaison de l'ADN devraient inscrire obligatoirement chacun de leurs projets;

### Recommandation 3

Demander aux autorités d'Urgence Environnement de prévoir un programme d'intervention adapté en cas d'accident impliquant du matériel biologique.

## ANNEXE I

### Composition de la mission ad hoc sur la biosécurité

| | |
|---|---|
| Tanguay, Robert | Président de la mission<br>Chercheur en génétique moléculaire et humaine<br>Centre hospitalier de l'Université Laval |
| Desrochers, Michel | Chercheur<br>Institut canadien de recherches sur les pâtes et papiers |
| Joly-Ryan, Elaine | Avocate<br>Commission de la Santé et de la Sécurité du travail |
| Thirion, Jean-Paul | Professeur de microbiologie<br>Université de Sherbrooke |
| Vrancken, Ronald | Président<br>Laboratoires Omega |
| Lagacé, Georges | Secrétaire de la mission<br>Analyste-conseil<br>Secrétariat à la science et à la technologie |

ANNEXE II

# DRAFT OF A STATEMENT FROM THE ESF LIAISON COMMITTEE ON RECOMBINANT DNA RESEARCH

The ESF Liaison Committee on Recombinant DNA, at its meeting on 14-15th January, 1981, unanimously decided that its work of promoting the necessary harmonisation of national recombinant DNA guidelines is now sufficiently complete for the Liaison Committee to be wound up. Although the national guidelines of some countries are still evolving towards the position already reached by others, the Committee believes that there is no further need for formal and regular liaison at the ESF between representatives of national recombinant DNA committees.

Extensive information supports the view that recombinant DNA work entails no significant novel biohazards. This is already accepted by some national recombinant DNA committees and in those countries special safety precautions beyond good microbiological practise are no longer required for recombinant DNA work except when known pathogens or toxin producing organisms are involved ; it is widely accepted that recombinant DNA techniques offer safer ways of studying and using pathogens and toxin producers than conventional methods. The Liaison Committee endorses these national decisions.

In several countries microorganisms produced by recombinant DNA methods are now being grown on an industrial scale and concern has been expressed about the biosafety of these large scale operations. The Liaison Committee points out that the fermentation industry already has long and extensive experience of large scale fermentation, including that of known natural and dangerous pathogens. Consistent with its statements in the preceeding paragraph the Committee emphasises that the large scale fermentation of microorganisms produced by recombinant DNA methods does not pose novel or special problems.

Finally, the Liaison Committee reaffirms its opinion that there is no scientific justification whatsoever for legislation specific for recombinant DNA research and moreover, it sees no justification for further extensive recombinant DNA risk assessment programmes.

Povl RIIS
Chairman

Strasbourg,
15th January, 1981

ANNEX III

**COUNCIL RECOMMENDATION**
**of 30. VI. 1982**

**concerning the registration of work involving recombinant deoxyribonucleic acid (DNA)**

THE COUNCIL OF THE EUROPEAN COMMUNITIES,

Having regard to the Treaty establishing the European Economic Community, and in particular Article 235 thereof,

Having regard to the draft Recommendation submitted by the Commissio

Having regard to the Opinion of the European Parliament ([1]),

Having regard to the Opinion of the Economic and Social Committee ([2]),

---

([1]) OJ No C 66, 15. 3.1982, p. 112
([2]) OJ No C 353, 31.12.1981, p. 19

.../...

Whereas the development of fundamental and applied biological research is such as to contribute to the economic expansion of the Member States and whereas this implies, in several sectors, that recombinant DNA work will be performed on certain organisms;

Whereas the risks associated with work involving recombinant DNA are of a conjectural nature; whereas a permanent inventory within each Member State is necessary to allow the possible imposition of protection measures and, in the very unlikely event of conjectural hazards proving real, to trace the origin of any deleterious effects that may arise;

Whereas a continual analysis of the situation in each Member State must be undertaken in order to promote in the case where unforeseen developments so require, both the establishment of lists of work which ought to be banned or subjected to compulsory safety measures in all Member States and the harmonization of national provisions;

Considering the complexity of the problem posed by the conjectural risks of certain types of work involving recombinant DNA, the rapid developments in the understanding of this problem, the extension of the research sector concerned and the importance that must be attached to the consideration of local circumstances when assessing the hazards involved in performing scientific work;

.../...

Whereas it is necessary, in order to safeguard scientific and industrial secrecy and to protect intellectual property, to minimize the dissemination of the substance of experimental protocols prepared for the execution of the work as well as the dissemination of the substance of research projects based on the production and utilization of recombinant DNA;

HEREBY RECOMMENDS TO THE MEMBER STATES:

that they adopt all laws, regulations and administrative provisions in order that:

Notification by Laboratories

1. Any laboratory wishing to undertake, in the territory of a Member State, work involving recombinant DNA notifies the competent national or regional authority;

2. Such notification is given, for each of the research projects envisaged, before the date on which it is begun or, where the competent authorities so decide and in the case of work falling within a category of very low risk potential, if possible within six months and not later than twelve months after the date on which the project is begun.

.../...

Supplementary information

3. Such notification is accompanied, for each of the projects which is subject to prior notification, by the following documents:

   - the portion of the experimental protocol which is required for the evaluation of safety at the site where the proposed activities are to be carried out,

   - a list of the protective and supervisory measures to be applied throughout the duration of the experimental work,

   - a description of the general education in recombinant DNA research and of the training received by the members of the team which will participate in the proposed activities or will be responsible for supervision, monitoring or safety;

Classification of files

4. Each notification and the accompanying documents are classified and stored by the national authorities or regional authorities for safety and health protection to which they have been submitted;

Consultation of files

5. Each notification and its accompanying documents may be consulted by national experts authorized to that effect by the national authorities;

.../...

Definition of work involving recombinant DNA

6. Work involving recombinant DNA is defined as the formation of new combinations of genetic material by the insertion of nucleic acid molecules produced by whatever means outside the cell, into any virus, bacterial plasmid or other vector system so as to allow their incorporation into a host organism in which they do not naturally occur but in which they are capable of continued propagation.

Done at Luxembourg, 30 June 1982

For the Council
The President
(s.) Ph. MAYSTADT

Certified true copy
For the Secretary-General

M. YEATS
Director